Aus dem Zentralinstitut für Anaesthesiologie
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer
und der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universtität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

ZUR BEEINFLUSSBARKEIT DER LAGERUNGSFÄHIGKEIT VON KONSERVENBLUT DURCH KALIUM–MAGNESIUM–ASPARTAT

EIN BEITRAG ZUM KOHLENHYDRATSTOFFWECHSEL

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Karin Schmid
aus Stuttgart

1978

Aus dem Zentralinstitut für Anaesthesiologie
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer
und der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universtität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

ZUR BEEINFLUSSBARKEIT DER LAGERUNGSFÄHIGKEIT VON KONSERVENBLUT DURCH KALIUM–MAGNESIUM–ASPARTAT

EIN BEITRAG ZUM KOHLENHYDRATSTOFFWECHSEL

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Karin Schmid
aus Stuttgart

1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. H.-E. Hoffmeister
Berichterstatter: Privatdozent Dr. H. Junger
Professor Dr. R. Schorer
Professor Dr. W. Heller

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	3
1. Allgemeine Einleitung	4
2. Veränderungen des Blutes während der Lagerung	6
3. Anforderungen an ein Konservierungsmittel - ein kurzer geschichtlicher Rückblick	7
4. Stabilisierung mit ACD-Lösung	9
5. Stabilisierung mit Kalium-Magnesium-Aspartat	11
6. Energiegewinnung des Erythrozyten	14
7. Biochemische und klinische Grundlagen des Adenosintriphosphats	17
8. Biochemische und klinische Grundlagen des 2,3-Diphosphoglycerats	18
9. Biochemische und klinische Grundlagen des Pyruvats	19
10. Biochemische und klinische Grundlagen des Lactats	20
II. Material und Methodik	21
1. Material und Methodik	22
2. Bestimmungsmethoden	23
3. Statistik	24
4. Enzymatisch-optische Bestimmung des Adenosintriphosphats	25
5. Enzymatisch-optische Bestimmung des 2,3-Diphosphoglycerats	27
6. Enzymatisch-optische Bestimmung des Pyruvats	29
7. Enzymatisch-optische Bestimmung des Lactats	30
8. Bestimmung des pH-Wertes	31

		Seite
III.	Ergebnisse	32
	1. ATP	33
	2. 2,3-DPG	36
	3. Pyruvat	39
	4. Lactat	42
	5. pH-Wert	45
	6. Hämoglobin	48
	7. Hämatokrit	50
IV.	Diskussion	52
	1. ATP	53
	2. 2,3-DPG	56
	3. Pyruvat	58
	4. Lactat	59
	5. pH-Wert	60
	6. Hämoglobin und Hämatokrit	62
V.	Zusammenfassung	64
VI.	Tabellarischer Anhang	67
VII.	Literaturverzeichnis	90
	Lebenslauf	104

Einleitung

Einleitung:

Bluttransfusionen spielen in der modernen Medizin auf vielen Gebieten eine entscheidende Rolle. Bei den komplizierter werdenden Operationsmethoden müssen so zum Beispiel immer größere Mengen an Blut ersetzt werden. Besonders in der Herzchirurgie oder bei radikalen Krebsoperationen treten große Blutverluste auf. Auch die ständig zunehmenden Unfälle und der damit sehr oft verbundene große Blutverlust erfordern einen schnellen Ersatz des Blutes. Da eine direkte Blutübertragung vom Spender zum Empfänger Schwierigkeiten mit sich bringt bzw. meistens gar nicht durchführbar ist, ergibt sich die Notwendigkeit, Blut in ausreichenden Mengen in Konserven auf Vorrat zu halten. Die Haltbarkeit wird durch den Zusatz von Konservierungsmitteln erreicht. Der zur Zeit gebräuchlichste Stabilisator ist die Acid-Citrate-Dextrose (ACD). Damit kann Blut bis zu 21 Tagen bei +4 °C gelagert werden. Allerdings fallen wichtige Energieträger der Erythrozyten, wie das Adenosintriphosphat und besonders das 2,3-Diphosphoglycerat, in ihrer Konzentration stark ab.

Aus diesem Grund wird nach einem Stabilisator mit besseren Auswirkungen auf den Energiehaushalt der Zellen gesucht. Als Teil dieser laufenden Forschungsaufgaben soll in der vorliegenden Arbeit der Einfluß des Kalium-Magnesium-Aspartats auf den Energie- und Kohlenhydrathaushalt der Erythrozyten untersucht werden. Zudem werden aus dem Säure-Basen-Haushalt der pH-Wert sowie das Hämoglobin und der Hämatokrit bestimmt.

Die gestellte Aufgabe umfaßt folgende Parameter:

A. Kohlenhydrathaushalt
   1. Energiereiche organische Phosphate
      a) Adenosintriphosphat (ATP)
      b) 2,3-Diphosphoglycerat (2,3-DPG)
   2. Endprodukte der anaeroben Glykolyse
      a) Pyruvat
      b) Lactat

B. Säure-Basen-Haushalt
   a) pH-Wert
   b) Hämoglobin (Hb)
   c) Hämatokrit (Hk)

Veränderungen des Blutes während der Lagerung

Während der Lagerung bei +4°C läuft der Zellmetabolismus in den Erythrozyten weiter, wenn auch verlangsamt. Die anaerobe Glykolyse führt zur Bildung von Lactat und säuert Zellen und Plasma an. Zur Regeneration reichen diese Mechanismen nicht aus (34, 109). Eine intrazelluläre Abnahme der organischen energiereichen Phosphate ist die Folge. Es kommt zur vermehrten Durchlässigkeit der Erythrozytenmembran mit erhöhtem Einstrom von Natriumionen und erhöhtem Ausstrom von Kaliumionen. Insgesamt nimmt die zelluläre Kationenkonzentration zu und damit auch das Zellvolumen. Gleichzeitig kommt es zu einer Abnahme der osmotischen Resistenz. Es resultiert daraus eine verkürzte Überlebenszeit der Erythrozyten (100).

Die Zellverformbarkeit ist bei einer Größe der Erythrozyten von 8 µ von größter Wichtigkeit für die Passage von Kapillaren mit 3 µ Durchmesser wie z.B. in der Milz. Während der Lagerung tritt eine Abnahme der Zellverformbarkeit und dazu parallel ein ATP-Abfall auf (60). Zusätzlich werden Formveränderungen der Erythrozyten festgestellt. Sie verlieren ihre bikonkave Form, werden kugelförmig und kleiner.

Die Thrombozyten verlieren innerhalb von 48 bis 72 Stunden nach Konservierung ihre Fähigkeit zu zirkulieren und nach Transfusion zu überleben, obwohl eine aktive Glykolyse mehrere Tage lang nachzuweisen ist (74).

Es genügt nicht nur, daß Erythrozyten eine normale Überlebenszeit haben, sie müssen die Fähigkeit behalten, Sauerstoff physiologisch zu binden und abzugeben. VERSMOLD et al. (128) haben herausgefunden, daß besonders das 2,3-DPG an der Regulation der Sauerstoffaffinität des Hämoglobins beteiligt ist. Ein hoher

2,3-DPG-Spiegel senkt die Affinität und erleichtert damit die Sauerstoffabgabe an das Gewebe. Durch Transfusionen werden zwar die Kreislaufverhältnisse normalisiert und die Sauerstofftransportkapazität erhöht, aber bei niedriger 2,3-DPG-Konzentration bleibt die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins hoch. Die Gewebshypoxie bleibt bestehen, saure Stoffwechselprodukte wie Lactat und Pyruvat reichern sich an.

Anforderungen an ein Konservierungsmittel - ein kurzer geschichtlicher Rückblick

Ein optimaler Stabilisator soll nach WILLENEGGER (131) drei Aufgaben erfüllen:

1. das Blut flüssig halten,
2. völlig indifferent für den Empfänger sein,
3. die Denaturierung des extravasalen Blutes möglichst lange verhindern.

Im 19. Jahrhundert versucht man das erste Problem "Blut flüssig zu halten" durch Defibrinierung zu lösen. Allerdings treten Störungen wie Atembeschwerden, Kollapse oder blutige Durchfälle auf. Zu dieser Zeit werden auch die ersten Zusatzstoffe wie z.B. Glaubersalz verwendet. Der therapeutische Wert der Bluttransfusion wird in der Zufuhr von Sauerstoffträgern, deren morphologischen Unversehrtheit und die Erhaltung ihres Sauerstoffbindungsvermögens gesehen. Andere Stoffwechselvorgänge, wie die Glykolyse in den Erythrozyten, werden in ihrer Wichtigkeit noch nicht erkannt (131).

1915 wird das Natriumcitrat zum ersten Mal verwendet, entweder als reine Lösung oder mit Glucose vermischt. Es scheint unschädlich zu sein und erlaubt eine längere Aufbewahrung des Blutes. Ab 1919 arbeitet man mit Glucosezusatz, der den Erythrozytenstoffwechsel

erhält, die osmotische Resistenz erhöht und die Hämolyse verzögert. Das führt zur Entwicklung des kombinierten Citrate-Glucose-Stabilisators, der heute als ACD-Lösung verwendet wird. Sein Nachteil liegt in der Bindung des ionisierten Calciums, was besonders bei großen Transfusionsmengen eine Rolle spielt (131).

Auch die Ionenaustauscher binden Calcium, sie benötigen zudem einen großen apparativen Aufwand. Dazu kommt eine vermehrte Hämolyse. Der Vorteil der Ionenaustauscher liegt in der Übertragung eines zusatzfreien Blutes. Zwar beeinflussen die Heparine das ionisierte Calcium nicht, bewirken aber eine noch nicht geklärte Hämolyse. Außerdem kann das Blut nur kurz gelagert werden. Die Dextrane haben nicht diese Nachteile, aber bereits Mengen um 1000 Kubikzentimeter führen zu Hämostasestörungen (131).

Um die Denaturierung des extravasalen Blutes möglichst lange zu verhindern, sind Tiefkühlung und Gefrierung eine fast optimale Lösung. Damit können Stoffe, wie Komplement oder instabile Gerinnungsfaktoren, die im Plasma vorhanden sind, sehr lange erhalten werden. Selbst Erythrozyten können durch Glycerinzugabe tiefgekühlt aufbewahrt werden. Nach dem Auftauen muß das Glycerin aber entfernt werden. Da dieses Verfahren sehr kompliziert ist, hat es sich in der Routine noch nicht durchgesetzt (131).

Heute ist man in der Lage, dank der Untersuchungen von LÖHR et al. (82), den Thrombozytenabbau durch Nucleosid- und Nicotinsäureamidzusatz bis auf 4 Wochen zu verzögern. Außerdem ist es möglich Stoffwechsel- und Atmungsenzyme mit reduziertem Glutathion zu stabilisieren. Teilweise wird auch mit Citrate-Phosphate-Dextrose (CPD) gearbeitet, mit der man kleine Mengen vom benötigten Citrat sparen kann, um das Calcium zu binden. Die 2,3-DPG-Konzentration wird etwas besser als

mit ACD-Lösung erhalten, da der pH-Wert höher ist. Hohe Phosphatkonzentrationen dagegen wirken sich ungünstig sowohl auf den 2,3-DPG-Spiegel als auch auf den ATP-Spiegel aus (38).

Stabilisierung mit ACD-Lösung

Der ACD-Stabilisator wird heute am häufigsten verwendet, da er insgesamt gesehen die günstigsten Ergebnisse bringt. Andere Stabilisatoren verkürzen entweder die Erythrozytenüberlebenszeit, erhöhen die Kaliumwerte oder bringen technische Probleme mit sich. Die Lagerungsdauer des mit ACD-Lösung konservierten Blutes kann bis zu 21 Tagen betragen. Danach verkürzt sich nach Transfusion die Erythrozytenüberlebenszeit beträchtlich (55, 66, 67, 103). Diese ist eng mit dem ATP-Spiegel korreliert und sinkt mit dessen Abnahme. Allerdings können Ergebnisse wie bei der Frischblutübertragung auch nicht mit dem ACD-Stabilisator erreicht werden.

Die von einigen Autoren (10, 64) erwähnte Toxizität des Konservierungsmittels ist einerseits durch den niedrigen pH-Wert, andrerseits durch die hohe Citratkonzentration bedingt. Diese senkt den Calciumspiegel des Empfängers. Dagegen spricht, daß das Citrat sehr schnell in der Leber metabolisiert wird. Außerdem mobilisieren Erwachsene Calcium sehr schnell aus ihren Speichern. HOWLAND et al. (64) können keine Intoxikation beobachten.

Der pH-Wert der ACD-Lösung beträgt 5,0, der pH-Wert einer frischen ACD-Blutkonserve 6,8 bis 7,0 (10, 54). Nach 21 Tagen wird ein pH-Wert von 6,6 beobachtet. Dieser niedrige pH ist durch die Citronensäurekonzentration bedingt. Der Gehalt der Konserve an Calcium

ist gleich Null, der an Kalium zu hoch. BAUE et al. geben deshalb vor der Transfusion 0,5 g Calciumchlorid je 500 Kubikzentimeter Blut zu, da eine Hypocalcämie die Herzwirkung der Hyperkaliämie verstärkt (10). Außerdem sind die Konserven für die Übertragung zu kalt, da sie bei +4°C gelagert werden. Normalerweise werden diese Abweichungen nach der Transfusion schnell korrigiert, oder sie sind bei nicht zu großen Transfusionsmengen durch den Verdünnungseffekt unbedeutend (65). Bei intraarteriellen Transfusionen kann es jedoch zur Nekrose der Extremität kommen. Auch nach massiven intravenösen Übertragungen besteht die Möglichkeit unerwünschter kardiovaskulärer Effekte, wie z.B. ein Herzstillstand (10).

Im Energiestoffwechsel kommt es zu einem raschen Abfall des 2,3-DPGs (27, 58, 72, 124). SUGERMAN et al. (119) beschreiben eine 50%ige Abnahme in 3 Tagen, eine 75%ige in 6 Tagen und eine 95%ige in 10 Tagen. Danach bleibt die Konzentration auf diesem sehr niedrigen Niveau konstant. Da das 2,3-DPG die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins reguliert, wird durch seine Verminderung die Sauerstoffdissoziationskurve nach links verschoben (27, 58, 124). Auch nach der Transfusion hält dieser Effekt mehrere Stunden an; Größe und Dauer dieser Verschiebung sind von der Menge und der Lagerungsdauer des Konservenblutes abhängig. Im Gegensatz dazu zeigt beispielsweise Heparinblut keine Verschiebung der Dissoziationskurve bis zum 7. Tag.

Das ATP bleibt 3 Wochen lang relativ gut erhalten, der Abfall ist langsam und setzt im wesentlichen erst nach 2 Wochen ein (27, 58, 72, 124).

Das Pyruvat und das Lactat steigen stark an (80); COLLINS (34, 35) führt das besonders auf die endogene Lactatproduktion durch inadäquate Gewebsperfusion zurück, während SCHWEIZER et al. (109) dies auch von

der Menge des transfundierten Blutes abhängig machen, das Lactat, Pyruvat und Citrat in hohen Konzentrationen enthält (65). Beide Mechanismen tragen zur Ausprägung einer metabolischen Azidose bei.

Über die Verantwortlichkeit des Citrates für Transfusionszwischenfälle gehen die Meinungen in der Literatur auseinander. HOWLAND et al. (63) vermuten, daß es für das Versagen der Herzfunktion durch Kammerflimmern oder Asystolie verantwortlich sein könnte. SCHWEIZER et al. (108) meinen, daß eine metabolische Azidose und eine massive, schnelle Transfusion für eine Citratintoxikation nicht ausreichend sind, es müsse auch ein Schockzustand hinzukommen.

Stabilisierung mit Kalium-Magnesium-Aspartat

Die Bedeutung des Kaliums und des Magnesiums, die zu 98% intrazellulär lokalisiert sind, ist groß, speziell für den intermediären Stoffwechsel. Kalium, besonders aber Magnesium, beeinflussen alle Transphosphorylierungsreaktionen, an denen ATP beteiligt ist. Im Kohlenhydrathaushalt greift Kalium an zwei Stellen der anaeroben Glykolyse an, es katalysiert erstens die Übertragung von ATP-Phosphatradikalen bei der Bildung des Hexosediphosphates. Zweitens aktiviert es die Dephosphorylierung der Phosphobrenztraubensäure, dabei wird die freiwerdende Phosphatgruppe zum ATP-Aufbau benutzt (91). Auch Faktoren, die die Glykogensynthese fördern, brauchen vermehrt Kalium. Ebenso ist die Funktion der mitochondrialen Enzyme, die den Citronensäurezyklus regeln, von der Kaliumanwesenheit abhängig. Ein intrazellulärer Kaliummangel, der postoperativ durch Ausströmen aus der Zelle und sofortige Eliminierung durch die Niere entsteht, beeinträchtigt sowohl den aktiven Kationentransport

als auch den Citratzyklus in seiner Funktion und damit den ATP-Gewinn.

Auch ein Magnesiummangel muß vermieden werden. Sonst kann es im Extremfall zu tonisch-klonischen Krämpfen, zu Durchfällen und zu Gefäßspasmen kommen. Magnesium wird z.B. im Eiweißstoffwechsel zur Aktivierung von Peptidasen, bei der Energieversorgung im Kohlenhydratstoffwechsel und bei vielen anderen Vorgängen benötigt. Speziell bei der Glykolyse wird durch erniedrigtes Magnesium die Hexokinaseaktivität und damit die Glykolyserate vermindert. Auch für die Aktivierung der membrangebundenen ATPase der Erythrozyten ist das Magnesium von Wichtigkeit. Magnesiumgabe führt zur erhöhten ATP-Utilisation und senkt so die ATP-Konzentration. Auf diese Weise wird die Inhibition der Pyruvatkinase aufgehoben. Das Magnesium ist somit der wichtigste Pyruvatkinaseaktivator (91).

Bei der Asparaginsäure handelt es sich um eine glucoplastische Aminosäure, die intrazellulär angereichert wird. Sie hat große Chelatbildungstendenz und dient als Kationentransporter. Die Asparaginsäure verweilt längere Zeit undissoziiert in der Zelle und kann Kalium und Magnesium für die Aktivierung der ATPase bereitstellen. Dieses Enzym steuert das ADP-ATP-System. Die Asparaginsäure stellt auch einen wichtigen Reaktionspartner dar, da sie oxydativ zu Oxalessigsäure desaminiert werden kann, die mit Acetyl-CoA Citrat bildet. Das führt zum ATP-Gewinn. Damit wird das Anhäufen von Lactat und Pyruvat verhindert, da überschüssiges Pyruvat zu Acetyl-CoA umgesetzt wird und nicht zu Lactat abgebaut wird. Das Acetyl-CoA wird in den Citratzyklus eingeschleust (91).

Über den Wirkungsmechanismus des Kalium-Magnesium-Aspartats (K-Mg-Aspartats) herrscht in der Literatur noch keine einheitliche Meinung. NAKAHARA et al. (92) glauben an eine Wirkung auf den oxydativen Stoff-

wechsel. Bei Muskeln, die mit K-Mg-Aspartat behandelt sind, ergibt sich ein höherer ATP-Gehalt als bei mit Kaliumchlorid behandelten. Andere Autoren (42) sind der Meinung, daß K-Mg-Aspartat als Kationentransporter fungiert und Kalium vermehrt in die Zelle einschleust. DUDZIAK et al. (42) vergleichen die Wirkung von K-Mg-Aspartat und Kaliumchlorid auf den Kaliumgehalt von Rattenherzen nach Anoxie. Da durch die anoxische Situation der oxydative Stoffwechsel ausgeschaltet wird, prüfen sie nur die Funktion als Transporter von Kaliumionen. Es wird ein höherer Kaliumgehalt in der Zelle nach Perfusion mit K-Mg-Aspartat festgestellt als mit Kaliumchlorid. Auch während der Anoxie ergibt sich ein signifikant geringerer Kaliumverlust. Nach Beendigung der Anoxie wird das Kalium nicht wesentlich beeinflußt, jedoch der Sauerstoffverbrauch je Herzschlag erhöht. Diese stoffwechselsteigernde Wirkung schreibt man der Asparaginsäure zu, da das Kalium und das Magnesium die gleichen Werte wie in den Kontrollen aufweisen. Natürlich könnte dafür auch die gesamte K-Mg-Aspartat-Konstellation verantwortlich sein.

STRUCK und SEBENING (115) berichten über Elektrolytverschiebungen bei Kaliumsubstitution. Sie beobachten einen postoperativen Kaliumabfall, der bis zu 6 Stunden nach der Operation andauert. Dieser liegt statistisch signifikant niedriger bei der Verwendung von K-Mg-Aspartat als bei der von Kaliumlactat. Nach 48 Stunden wird die Kaliumretention bei K-Mg-Aspartat-Verwendung signifikant erhöht. Auch GREEFF (56) stellt fest, daß die Kaliumelimination durch K-Mg-Aspartat verzögert wird und so der Digitalistoxizität entgegenwirkt. Digitoxigenin führt nämlich in toxischen Dosen durch Hemmung der in der Zellmembran lokalisierten ATPase zur Kaliumabgabe des Herzens.

Eine schwere Verbrennung führt in den ersten 48 Stunden zu einer Hyperpolarisation der Erythrozytenmembran. Dadurch wird der intrazelluläre Natriumgehalt gesenkt und das Zellkalium erhöht. Das Zellvolumen wird durch Wasserausstrom verkleinert und wirkt der eintretenden Hämokonzentration entgegen. Diesem Abwehrmechanismus folgen ein Natriuminflux und ein Kaliumefflux. K-Mg-Aspartat fördert die Repolarisation der Membran, deckt den Kaliumbedarf, bewirkt eine gesteigerte Natriumdiurese und normalisiert den Natriumserumspiegel früher als bei Vergleichsgruppen. Der mittlere korpuskuläre Hämoglobingehalt (MCH) und das intrazelluläre Natrium bleiben mit K-Mg-Aspartat stabiler (104).

Energiegewinnung des Erythrozyten

Im Erythrozyten, der nur wenige Mitochondrien besitzt, wird die notwendige Energie hauptsächlich über die anaerobe Glykolyse gewonnen. Dabei wird Lactat produziert und in das Blut freigesetzt, um in anderen Geweben abgebaut zu werden.

Von den Enzymen der Glykolyse hat die Hexokinase, die die Umwandlung von Glucose in Glucose-6-Phosphat unter ATP-Verbrauch katalysiert, die niedrigste Aktivität. Niedrige ATP-Konzentrationen hemmen sie, so daß kein Glucose-6-Phosphat aufgestapelt wird. Bei einem pH-Wert, der kleiner als 7,4 ist, wird die Glykolyse durch Interaktion zwischen der Phosphofructokinase und der Hexokinase kontrolliert, bei einem pH-Wert größer als 7,8 nimmt die Phosphoglycerinaldehyddehydrogenase den Platz der Phosphofructokinase ein und interagiert mit der Hexokinase. Andere wichtige Enzyme sind die Pyruvatkinase und die Lactatdehydrogenase (100). Insgesamt werden 2 ATP pro Mol

Glucose beim anaeroben Abbau gewonnen, jedoch auch 2 Mol Lactat, die, wenn Sauerstoff vorhanden ist, in der Leber weiter abgebaut werden können. (Schematischer Ablauf der anaeroben Glykolyse siehe Abb. 1, S. 16)

Bis zur Stufe des Pyruvats wird die Glykolyse auch beim aeroben Abbau benutzt. Eine große Rolle spielt der Rapoport-Luebering-Shunt, einem Seitenweg, der zur Bildung von 2,3-DPG führt. Es kann durch Dephosphorylierung zu 3-Phosphoglycerat umgesetzt werden und trägt im weiteren Ablauf zur ATP-Bildung bei. Nach RAPOPORT (100) sind Atmung und oxydativer Monohexosephosphat-Shunt nur von untergeordneter Bedeutung. Die Bildung von Glykogen kann vernachlässigt werden, auch erfolgt keine Umformung von Glucose in Fettsäuren oder Aminosäuren.

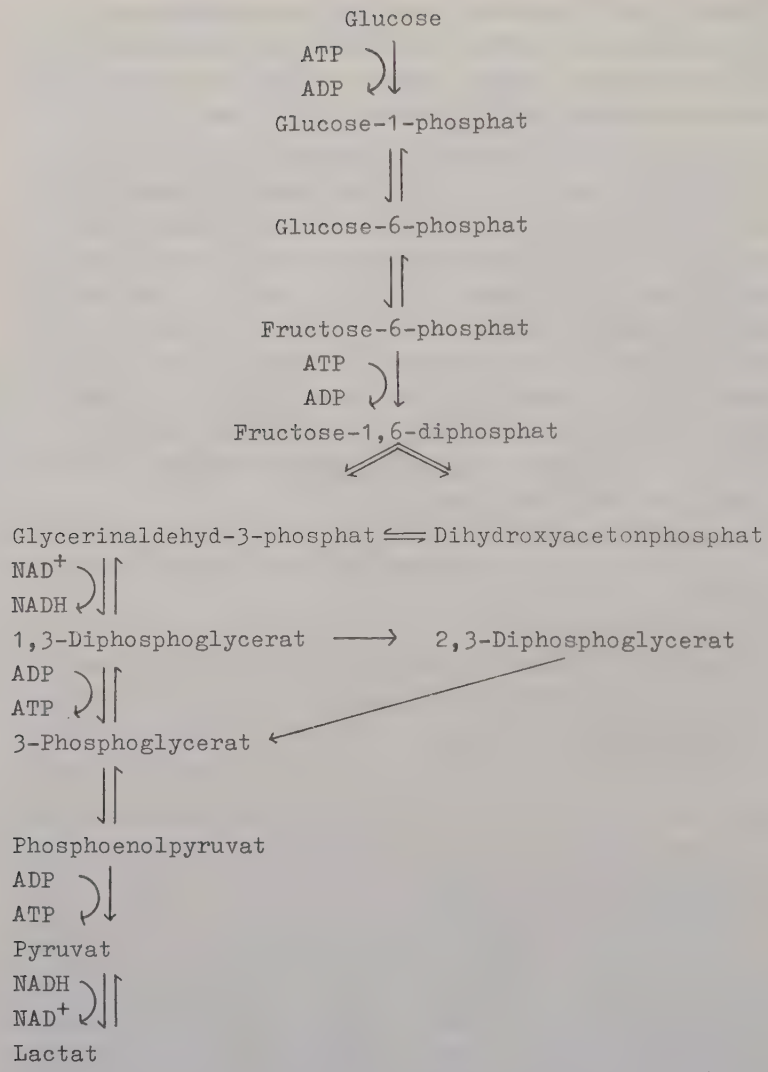
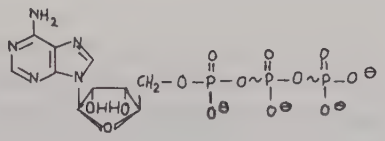


Abb. 1: Schematischer Ablauf der anaeroben Glykolyse, in Anlehnung an RAPOPORT

Biochemische und klinische Grundlagen des Adenosintriphosphats

Das Adenosintriphosphat (ATP) ist ein Nucleotid, das aus der Base Adenin, dem Zucker Ribose und drei Phosphorsäureresten besteht; letztere sind in 5-Stellung der Ribose linear verestert. Es enthält zwei energiereiche Bindungen; beim Abspalten der endständigen Phosphatgruppe werden 7,7 kcal, bei der mittleren 9,4 kcal frei. Die Übertragung eines Orthophosphatrestes führt zum Adenosindiphosphat, die eines Diphosphatrestes zum Adenosinmonophosphat (73).



Die ATP-Spaltung ist meist mit einer besonderen Zellleistung gekoppelt, wie z.B. bei der Muskelkontraktion. Bei der ATP-Synthese wird Wärme frei, die zur Aufrechterhaltung der Körpertemperatur dient. Das ATP ist nötig zur Synthese polymerisierter Bestandteile:

1. zur Kondensation von Glucose-1-Phosphat zu Glykogen,
2. zur Kondensation von Acetyl-CoA zu Fettsäuren,
3. zur Kondensation von löslichen RNA-Aminosäure-Komplexen zu Polypeptiden und Proteinen,
4. zur Kondensation von Nucleosiden zu Nucleotiden (120).

Das ATP hat eine wichtige Wirkung auf die Erythrozytenzellmembran, da der aktive Ionentransport von ihm abhängig ist. Durch die ATPase wird Energie freigesetzt, um die hohe intrazelluläre Kaliumionenkonzentration aufrechtzuerhalten. Das ATP wird im Hauptweg der anaeroben Glykolyse gebildet und zwar aus einer Hexose zwei ATP. Beim aeroben Glucoseabbau bis zur

Atmungskette werden dagegen 38 ATP freigesetzt. Der menschliche Körper produziert in 24 Stunden 70 kg ATP, also sein eigenes Körpergewicht (73).

Die Untersuchungen von MATTHES et al. (85) ergeben, daß die Überlebensrate transfundierter Erythrozyten eng mit der ATP-Konzentration korreliert. Ein hoher ATP-Spiegel aktiviert die Glykolyse, 1,3-DPG wird vermehrt gebildet und auch zu 2,3-DPG umgesetzt.

Biochemische und klinische Grundlagen des 2,3-Diphosphoglycerats

Das 2,3-Diphosphoglycerat (2,3-DPG), eine energiereiche organische Phosphatverbindung, entsteht im Seitenweg der anaeroben Glykolyse, der als Rapoport-Luebering-Shunt bezeichnet wird. Die Diphosphoglycerat-Mutase setzt 1,3-Diphosphoglycerat zu 2,3-DPG um. Dieses wiederum kann zu 3-Phosphoglycerat dephosphoryliert werden und kehrt damit in den Hauptweg der Glykolyse zurück. Katalysierendes Enzym ist die 2,3-DPG-Phosphatase. Dieser Abbauweg wird im Erythrozyten überwiegend benutzt (8, 15, 95, 99).

Das 2,3-DPG kommt im Erythrozyten in hoher Konzentration vor und beträgt ungefähr 50% der organischen Phosphatester (57, 71, 97, 102).

Die Konzentration an 2,3-DPG ist von verschiedenen Faktoren abhängig. So senken Azidose und geringe anorganische Phosphatkonzentration den 2,3-DPG-Spiegel, dagegen erhöhen ihn Alkalose und hoher anorganischer Phosphatspiegel. Selbst beim Altern der Erythrozyten sinkt der 2,3-DPG-Gehalt, ebenso wie das ATP und das Kalium. Das 2,3-DPG hat eine wichtige Rolle bei der Regulation der Sauerstoffaffinität des Hämoglobins. Es wird in der Zentralhöhlung des Des-

oxyhämoglobins gebunden und zwar an die terminalen Aminogruppen der beta-Ketten und an die Iminogruppen der beiden Histidinmoleküle des reduzierten Hämoglobins (15, 31). Es besteht nach BELLINGHAM (11) eine kompetitive Bindung von Sauerstoff und 2,3-DPG an das Hämoglobin. Die Wirkung des 2,3-DPGs ist relativ wenig spezifisch, da auch ATP, Pyrophosphat, ja sogar Anionen wie Chlorionen diese Höhlung ausfüllen können und ähnliche Effekte haben, allerdings sind dazu erheblich größere Konzentrationen erforderlich (15). Eine hohe 2,3-DPG-Konzentration verschiebt die Sauerstoffbindungskurve nach rechts, d.h. der Sauerstoff wird leichter an das Gewebe abgegeben. Die Sauerstoffaffinität wird somit gesenkt (12, 31, 124).

Biochemische und klinische Grundlagen des Pyruvats

Das Pyruvat entsteht aus dem Phosphoenolpyruvat, dieser Vorgang wird durch die Pyruvatkinase katalysiert. Die energiereiche Phosphatgruppe wird auf Adenosindiphosphat (ADP) übertragen, es entsteht ATP. Das Pyruvat ist der wichtigste Metabolit, sowohl im anaeroben als auch im aeroben Kohlenhydratstoffwechsel. Beispielsweise erhält man beim Abbau von Alanin, einer Aminosäure, zu einer aktivierten Fettsäure durch Transaminierung die Brenztraubensäure, eine Ketosäure. Die Brenztraubensäure wird dann zu Acetyl-CoA umgesetzt (73). Da die Bildung von ATP und Pyruvat aus dem Phosphoenolpyruvat praktisch irreversibel ist, erfolgt die Gluconeogenese über einen Umweg über das Oxalacetat. Dieses wird unter ATP-Verbrauch phosphoryliert und gleichzeitig zu Phosphoenolpyruvat decarboxyliert. Von dort an wird die Glykolyse rückwärts beschritten (120).

Biochemische und klinische Grundlagen des Lactats

Das Lactat ist das Endprodukt der anaeroben Glykolyse. Es entsteht aus dem Pyruvat, das durch die Lactatdehydrogenase zu Lactat reduziert wird. Dabei wird das reduzierte Nicotinamidnucleotid (NADH) wieder oxydiert und steht erneut zur Dehydrierung der Triosen zur Verfügung.

Bei Sauerstoffmangel wird das Pyruvat zu Lactat umgesetzt, das unter diesen Bedingungen nicht weiter abgebaut werden kann und sich anhäuft. Es wird aus der Muskelzelle freigesetzt und führt im Blut zur metabolischen Azidose. Das Bicarbonat nimmt in der Folge ab. Dadurch wird die Energie verringert, der Gehalt an energiereichen organischen Phosphaten nimmt ab. Steht Sauerstoff zur Verfügung, wird das Lactat in die Leber transportiert und dient dort zur Resynthese von Glucose und Glykogen (120).

Folgende Ursachen kommen für eine Lactatazidose in Frage:

1. Am häufigsten tritt sie sekundär nach Kreislaufversagen infolge von Schock oder Sepsis auf. Durch die Gewebshypoxie wird die Glykolyse beschleunigt, und als deren Folge wird Lactat schneller gebildet als es metabolisiert werden kann.
2. Primäre Lactatazidosen treten spontan oder in Kombination mit schweren Krankheiten auf, auch bei alkoholischer Leberschädigung, Leukämie und Diabetes mellitus. Die Ursache ist unbekannt.
3. Phenformin oder sehr große Dosen von Isoniazid können zu einer Lactatazidose führen.

Eine Verstärkung der Produktion von Pyruvat und Lactat erfolgt auch durch Glucagon oder durch andere Stimuli der hepatischen Glykogenolyse (120).

Material und Methodik

Material und Methodik

Von 42 Personen, im Alter zwischen 18 und 30 Jahren, werden je 200 ml Blut aus der gestauten Armvene entnommen. Zur Verwendung kommt das Blutentnahmegerät E 10 der Firma Biotest[1]. Durch das Vakuum läuft das Blut von selbst in die Flaschen; allerdings schwankt die Blutmenge geringfügig. Pro Proband werden 4 Fläschchen mit je 50 ml Blut gefüllt, und zwar in evakuierte 100 ml Weithals-Flaschen der Firma Köhler[2]. Das Blut von 18 Probanden wird mit dem Kalium-Magnesium-Aspartat-Stabilisator versetzt, das der restlichen 24 mit dem ACD-Stabilisator.

Der Kalium-Magnesium-Aspartat-Stabilisator ist folgendermaßen zusammengesetzt:

Stammlösung 1	31,56 g	Magnesiumcitrat
	14,40 g	Glucose-1-hydrat
	9,60 g	Citronensäure
	1000,00 ml	Aqua dest.
Stammlösung 2	60,00 g	Magnesium-L-aspartat
	60,00 g	Kalium-L-aspartat
	1000,00 ml	Aqua dest.

9,375 ml der Lösung 1 und 6,25 ml der Lösung 2 werden in je ein Fläschchen gefüllt (15,625 ml insgesamt).

---

1) Biotest-Serum-Institut GmbH, Frankfurt/Main
2) Dr. Franz Köhler-Chemie, Alsbach/Bergstraße

Die Flaschen für die Vergleichsgruppe, deren Blut mit ACD-Stabilisator konserviert worden ist, enthalten:

22,0 g Natrium citricum
8,0 g Acidum citricum
25,0 g Saccharum amylaceum
1000,0 g Aqua dest.[1)]

Sofort nach der Abnahme wird das Blut abgekühlt und bei +4°C gelagert. Die Parameter werden am ersten, am dritten, am siebten und am einundzwanzigsten Tag nach Blutabnahme bestimmt.

Bestimmungsmethoden

Das Adenosintriphosphat, das Pyruvat und das Lactat werden mit Reagenzien der Firma Boehringer[2)] bestimmt, das 2,3-Diphosphoglycerat mit Reagenzien der Firma Sigma[3)]. Der Hämatokrit und das Hämoglobin werden mit Hilfe des Coulter Counters Modell S[4)] festgestellt. Der pH-Wert wird mit einem pH-Meter gemessen.

Zum Pipettieren werden Eppendorf-Pipetten verwendet. Zentrifugiert wird mit einer Kühlzentrifuge bei +4°C mit 5000 Umdrehungen/Minute.

---

1) Mollison, P.L.: Blood Transfusion in Clinical Medicine, 5. Aufl. Blackwell Scientific Publications 1972
2) Boehringer Mannheim GmbH, Diagnostica
3) Sigma Chemical Company, Saint Louis, Missouri 63178 USA, P.O.Box 14508
4) Coulter Electronics Harpenden, Herts

Zur Bestimmung von ATP und Pyruvat wird ein Zeiss-Spektralphotometer PMQ 2 mit Küvettenautomatik und temperiertem Küvettenhalter eingesetzt. Die Inkubationstemperatur beträgt 25°C. Gemessen wird in Glasküvetten von 1 cm Schichtdicke bei einer Wellenlänge von 366 nm gegen Luft. Das Lactat bestimmt man mit einem Zeiss-Photometer PM 4 bei einer Wellenlänge von 366 nm nach einstündiger Inkubation im Wasserbad bei 25°C. Die Konzentration von 2,3-DPG wird mit dem selben Photometer bei 340 nm Wellenlänge gemessen.

Statistik

Aus den erhaltenen Meßwerten werden zunächst der Mittelwert x, die Standardabweichung s und die Varianz v berechnet.[1)] Für die Verlaufsbeobachtung der ACD-Konservierung bzw. der K-Mg-Aspartat-Konservierung wird die einfache Varianzanalyse mit dem Scheffé-Test verwendet. Die Signifikanzberechnung für den Vergleich zwischen ACD- und K-Mg-Aspartat-Konservierung erfolgt mit dem T-Test nach Student. Einfache Signifikanz liegt bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit p kleiner als 0,05 (kleiner als 5%) vor, von einem hochsignifikanten Unterschied wird bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit p kleiner als 0,01 (1%) gesprochen.

---

1) Die Berechnungen erfolgten im Institut für Medizinische Biometrie der Universität Tübingen. Für die Unterstützung durch Herrn Deichsel möchte ich mich hier bedanken.

Enzymatisch-optische Bestimmung des Adenosintriphosphats

Die ATP-Bestimmung erfolgt nach der Methode von BÜCHER (24).

Folgende Reaktionsschritte werden durchlaufen:

Die Phosphoglycerat-Kinase katalysiert die Umsetzung von 3-Phosphoglycerat zu 1,3-Diphosphoglycerat, wobei ATP verbraucht wird.

3-PG + ATP ----- 1,3-DPG + ADP (1)

In der Indikatorreaktion wird durch Reduktion durch NADH 1,3-Diphosphoglycerat zu Glycerinaldehyd-3-phosphat und Phosphat gespalten. Katalysierendes Enzym ist die Glycerinaldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase.

1,3-DPG + NADH + H^+ ----- GA-3-P + P + NAD^+ (2)

Glycerinaldehyd-3-Phosphat wird durch die Triose-Isomerase in die Ketoform Dihydroxyacetonphosphat überführt.

GA-3-P ----- DHAP (3)

Schließlich wird das Dihydroxyacetonphosphat durch die Glycerinphosphat-Dehydrogenase zu Glycerin-1-Phosphat reduziert. Benötigt wird dabei NADH, das zu NAD^+ oxydiert wird.

DHAP + NADH + H^+ ----- Glycerin-1-P + NAD^+ (4)

Ursprünglich liegt das Gleichgewicht der Reaktion (1) auf der linken Seite. Durch den Zusatz von reichlich 3-Phosphoglycerat wird dieses nach rechts verschoben und ATP völlig umgesetzt. Das dabei entstehende 1,3-Diphosphoglycerat wird in der Indikatorreaktion (2), deren Gleichgewicht rechts liegt, durch NADH-Verbrauch in Glycerinaldehyd-3-Phosphat überführt. Die NADH-Menge entspricht der 1,3-Diphosphoglycerat-Menge und diese wiederum der ATP-Konzentration. Nachdem im

Reaktionsschritt (3) Glycerinaldehyd-3-Phosphat durch die Triosephosphat-Isomerase zu Dihydroxyacetonphosphat umgesetzt ist, wird durch erneuten Umsatz mit NADH Glycerin-1-Phosphat erhalten. Man erhält so die doppelte Umsatzrate von NADH, das als Meßgröße für ATP dient. NADH kann im Photometer durch Absorption bei 366 nm bestimmt werden.

Reagenzien:

Lösung Nr. 1: 0,5 mol/l Triäthanolaminpuffer,
pH 7,6
4 mmol/l $MgSO_4$
6 mmol/l 3-Phosphoglycerat
Nr. 2: 2,5 mmol/l NADH
Nr. 3: 560 U/ml GAPDH
450 U/ml PGK
80 U/ml GDH
1000 U/ml TIM

Zusatzreagenz: Perchlorsäure, ca. 0,6 N

Versuchsablauf:

Zur Enteiweißung werden in ein 10 ml Zentrifugenglas 4,0 ml eiskalte 0,6 N Perchlorsäure und 1 ml Blut pipettiert. Nach gründlichem Mischen läßt man das Glas 10 Minuten bei 20°C-25°C stehen, danach zentrifugiert man zweimal 10 Minuten lang bei 5000 Umdrehungen/Minute. Der Überstand wird sofort vom Niederschlag abgegossen. Dann werden in eine Küvette von 1 cm Schichtdicke 2,00 ml der Lösung 1, 0,20 ml der Lösung 2 und 0,20 ml des Überstandes nach Enteiweißung pipettiert. Man mischt mit einem Plastikspatel und mißt die Extinktion E_1. Anschließend gibt man 0,02 ml der Suspension 3 hinzu, mischt und wartet den Stillstand der Reaktion nach ca. 10 Minuten ab und mißt die Extinktion E_2. Aus der Differenz $E_1 - E_2 = E$ berechnet man die ATP-Konzentration nach der Formel:

$$c \text{ (in } \mu\text{mol/l)} = 8627 \times E.$$

Enzymatisch-optische Bestimmung des 2,3-Diphosphoglycerats

Das 2,3-DPG wird nach einer modifizierten Methode nach LOWRY et al. (83) bestimmt.

Man arbeitet nach folgendem Testprinzip:

Das 2,3-DPG wird durch die 2,3-DPG-Phosphatase zu 3-Phosphoglycerat und Phosphat hydrolysiert.

2,3-DPG ----- 3-PG + P (1)

Unter ATP-Verbrauch wird das 3-Phosphoglycerat zu 1,3-Diphosphoglycerat phosphoryliert. Katalysierendes Enzym ist die 3-Phosphoglycerat-Kinase.

3-PG + ATP ----- 1,3-DPG + ADP (2)

Im 3. Reaktionsschritt wird das 1,3-DPG durch die Glycerinaldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase zu Glycerinaldehyd-3-Phosphat umgesetzt.

1,3-DPG + NADH ----- G-3-P + NAD (3)

Die Abnahme von NADH dient als Meßgröße für die 2,3-DPG-Konzentration und wird mit dem Photometer bei 340 nm gemessen.

Reagenzien:

Lösung Nr. 1: 1 mg NADH
Nr. 2: Triäthanolaminpuffer, 0,2 mol/l
Nr. 3: ATP-Lösung; 500 mg ATP werden in 5 ml Triäthanolaminpuffer gelöst
Nr. 4: Glycerinaldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase, 800 U/ml
3-Phosphoglycerat-Kinase, 450 U/ml
Nr. 5: Phosphoglycerat-Mutase, 2400 U/ml
Nr. 6: Phosphoglycolicsäure, 0,1 mmol/l
Nr. 7: Trichloressigsäure, 8%

Versuchsablauf:

In ein Zentrifugenglas werden 1 ml Vollblut und 3 ml Trichloressigsäure pipettiert. Man mischt gut und kühlt das Glas 5 Minuten lang. Danach wird die Mischung in einer Kühlzentrifuge zweimal 10 Minuten bei 5000 Umdrehungen/Minute zentrifugiert. Der Überstand wird abgegossen. Für die Lösung Nr. 8 werden 1,0 mg NADH und 8,0 ml Triäthanolaminpuffer gemischt. In eine Küvette werden 2,5 ml der Lösung Nr. 8, 0,1 ml ATP-Lösung und 0,25 ml Überstand pipettiert und gemischt. Für den Leerwert wird anstelle des Überstandes 0,25 ml Aqua destilata genommen. Dann werden 0,02 ml der Lösung Nr. 4 und 0,02 ml der Lösung Nr. 5 hinzugefügt, gemischt und 5 Minuten stehengelassen. Der Leerwert und die Analyse werden bei 340 nm photometrisch gemessen und ergeben den Ausgangswert. Man pipettiert nun 0,1 ml Phosphoglycolicsäure hinzu, mischt und mißt nach 30 Minuten nochmals. Dies ergibt den Endwert. Die Konzentration von 2,3-DPG wird folgendermaßen berechnet:
Analyse 1 (Ausgangswert) - Analyse 2 (Endwert) = Differenz Analyse
Leerwert 1 (Ausgangswert) - Leerwert 2 (Endwert) = Differenz Leerwert
Differenz Analyse - Differenz Leerwert = A
A x 7,7 = Konzentration des 2,3-DPGs (in µmol/ml).

Enzymatisch-optische Bestimmung des Pyruvats

Das Pyruvat wird nach der Methode von R. CZOK und W. LAMPRECHT (37) bestimmt.

Testprinzip:

Das Pyruvat wird durch die Lactatdehydrogenase zu Lactat reduziert. Dabei wird NADH verbraucht.

$$\text{Pyruvat} + \text{NADH} + H^+ \text{ ----- L-Lactat} + NAD^+ \qquad (1)$$

Da das Gleichgewicht weit auf der rechten Seite liegt, wird ein quantitativer Umsatz gewährleistet. Die NADH-Abnahme wird bei 366 nm photometrisch gemessen und entspricht der Pyruvatkonzentration.

Reagenzien:

Lösung Nr. 1: Trikaliumphosphatpuffer, 0,7 mol/l
Nr. 2: NADH, 2,5 mmol/l
Nr. 3: LDH, 900 U/ml
Zusatzreagenz: Perchlorsäure, ca. 1,0 N

Versuchsablauf:

In ein 10 ml Zentrifugenglas werden 4,0 ml eiskalte Perchlorsäure und 4,0 ml Blut pipettiert. Sie werden gut gemischt und zweimal 10 Minuten lang bei 5000 Umdrehungen/Minute zentrifugiert. Der Überstand wird abgegossen, 4 ml davon werden mit 2,0 ml der Lösung Nr. 1 gemischt, ca. 15 Minuten im Eis stehengelassen, dann nochmals 5 Minuten bei 5000 Umdrehungen/Minute zentrifugiert. Von dem auf 25°C erwärmten Überstand werden 2,00 ml mit 0,20 ml der Lösung Nr. 2 in eine Küvette pipettiert. Man mischt mit einem Plastikspatel und mißt die Extinktion E_1. Danach gibt man 0,02 ml der Suspension Nr. 3 hinzu, mischt und wartet den Stillstand der Reaktion ab. Nach ungefähr 5 Minuten mißt man die Extinktion E_2. Aus der Differenz $E_1 - E_2$ wird nach der Formel

$$c\ (\mu\text{mol/l}) = 905 \times \text{Differenz } E_1 - E_2$$

die Konzentration an Pyruvat berechnet.

Enzymatisch-optische Bestimmung des Lactats

Das Lactat bestimmt man nach der Methode von I. GUTMANN und A.W. WAHLEFELD (59).

Testprinzip:

L-Lactat wird durch die Lactatdehydrogenase zu Pyruvat oxydiert, dabei wird NADH gebildet.

$$\text{L-Lactat} + NAD^+ \text{ ----- } \text{Pyruvat} + NADH + H^+ \qquad (1)$$

Die Zunahme an NADH wird photometrisch bei 366 nm Wellenlänge bestimmt.

Reagenzien:

Lösung Nr. 1: Glycinpuffer, 0,5 mol/l; pH 9,0
Hydrazin, 0,4 mol/l
Nr. 2: NAD, 27 mmol/l
Nr. 3: LDH, 650 U/ml
Zusatzreagenz: Perchlorsäure, ca. 0,6 N

Versuchsablauf:

1,0 ml eiskalte Perchlorsäure und 0,5 ml Blut werden in ein 10 ml Zentrifugenglas pipettiert, gut gemischt und zweimal 10 Minuten lang bei 5000 Umdrehungen/Minute zentrifugiert. Der Überstand wird in ein Reagenzglas abgegossen. Für jede Meßreihe wird ein Leerwert bestimmt. Dafür werden in ein Reagenzglas 2,0 ml der Lösung Nr. 1, 0,2 ml Perchlorsäure, 0,2 ml der Lösung Nr. 2 und 0,02 ml der Suspension Nr. 3 pipettiert. Für die Analysen wird anstelle der Perchlorsäure 0,2 ml Überstand zugegeben. Die Reagenzgläser werden nach gründlichem Mischen genau eine Stunde bei 25°C im Wasserbad inkubiert. Danach werden die Proben in Küvetten gegossen und die Extinktion gemessen. Man zieht die Extinktion des Leerwertes von der Extinktion der Analyse ab und berechnet die Konzentration von Lactat nach:

c (mmol/l) = 10,1 x Differenz $E_A - E_L$.

Bestimmung des pH-Wertes

Zur pH-Bestimmung werden 10 ml Vollblut in ein Zentrifugenglas gefüllt und in der Kühlzentrifuge 10 Minuten lang bei 5000 Umdrehungen/Minute zentrifugiert. Der Überstand wird sofort abgegossen und in diesem der pH-Wert mit dem pH-Meter gemessen.

Ergebnisse

Ergebnisse

Adenosintriphosphat (Abbildung 2)

a) Konservierung mit ACD-Stabilisator

Der Normbereich von ATP, gemessen im Blut, beträgt 375 bis 631 µmol/l. Damit liegt das mit ACD-Stabilisator konservierte Blut nach einem Tag mit 441,66 µmol/l im Normbereich. Die Standardabweichung beträgt s = 56,9. Nach drei Tagen ist ein leichter, nicht signifikanter Abfall auf 422,08 µmol/l mit einer Standardabweichung von s = 93,11 festzustellen. Die fallende Tendenz bleibt weiterhin erhalten; am 7. Tag beträgt die ATP-Konzentration 410,83 µmol/l und die Standardabweichung s = 68,20. Ein stärkerer Abfall mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 1% tritt erst nach 21 Tagen ein; ATP liegt bei 275,00 µmol/l, die Standardabweichung bei 53,41. Dieser Wert liegt eindeutig unterhalb des Normbereichs.

Tabelle 1: ATP in µmol/l bei ACD-Blut

	$\bar{x}$	s	v	n
1. Tag	441,67	56,92	3240	24
3. Tag	422,08	93,11	8669	24
7. Tag	410,83	68,20	4651	24
21. Tag	275,00	53,41	2852	24

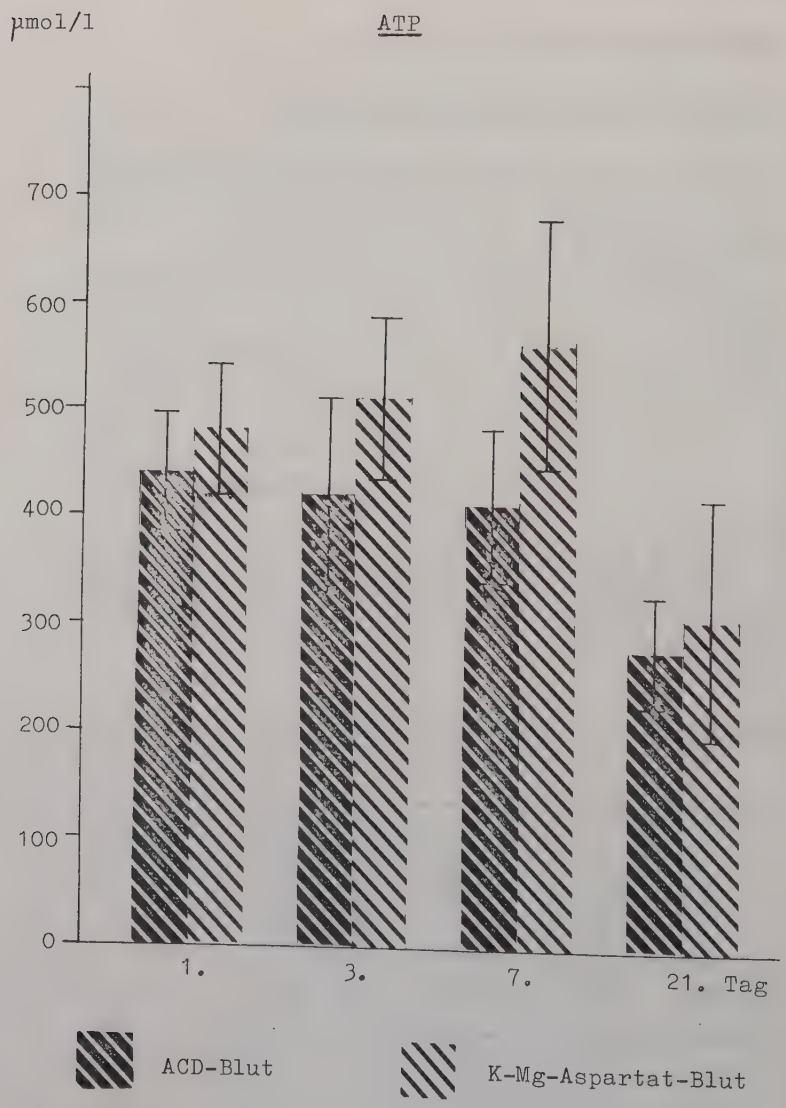

µmol/l
ATP
700
600
500
400
300
200
100
0
1.
3.
7.
21. Tag
ACD-Blut
K-Mg-Aspartat-Blut

Abb. 2

b) Konservierung mit K-Mg-Aspartat- Stabilisator

Der Mittelwert des mit K-Mg-Aspartat konservierten Blutes erreicht nach einem Tag einen Wert von 482,63 µmol/l und eine Standardabweichung von s = 58,99. Bis zum 3. Tag erfolgt ein nicht signifikanter Anstieg auf 513,31 µmol/l. Nach 7 Tagen ist der Anstieg auf 559,32 µmol/l hochsignifikant mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 1%. Dieser Wert liegt im oberen Normbereich. Ein ebenso signifikanter Abfall ergibt sich bis zum 21. Tag; die ATP-Konzentration beträgt 304,35 µmol/l und ist damit bereits unterhalb der Norm.

Tabelle 2: ATP in µmol/l bei K-Mg-Aspartat-Blut

	x	s	v	n
1. Tag	482,63	58,99	3480	18
3. Tag	513,31	76,95	5921	18
7. Tag	559,32	117,03	13696	18
21. Tag	304,35	111,33	12396	18

2,3-Diphosphoglycerat (Abbildung 3)

a) Konservierung mit ACD-Stabilisator

Der Normbereich des 2,3-DPGs reicht von 1,60 bis zu 2,62 µmol/ml. Bereits am 1. Tag liegt das 2,3-DPG mit 1,46 µmol/ml unterhalb des Normbereichs. Die Standardabweichung beträgt s = 0,26. Die Konzentration fällt weiter ab, ist aber am 3. Tag mit 1,32 µmol/ml und s = 0,29 noch nicht signifikant. Nach dem 7. Tag ist der Abfall hochsignifikant (p kleiner 0,01), die Konzentration beträgt 0,67 µmol/ml und s = 0,33. Bis zum 21. Tag erfolgt ein weiterer, sehr starker Abfall (p kleiner 0,01) auf 0,09 µmol/ml und s = 0,069.

Tabelle 3: 2,3-DPG in µmol/ml bei ACD-Blut

	x	s	v	n
1. Tag	1,46	0,26	0,07	24
3. Tag	1,32	0,29	0,09	24
7. Tag	0,67	0,33	0,11	24
21. Tag	0,09	0,07	0,01	22

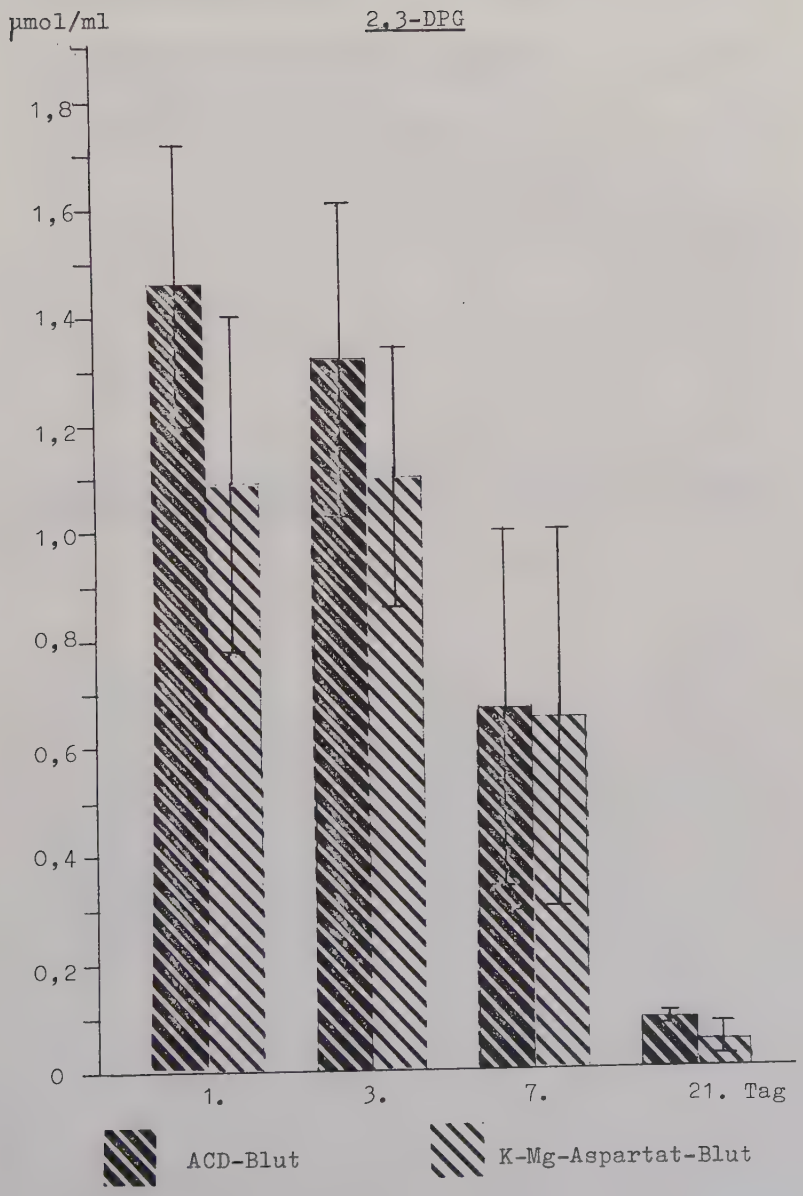

µmol/ml
2,3-DPG
1,8
1,6
1,4
1,2
1,0
0,8
0,6
0,4
0,2
0
1.
3.
7.
21. Tag
ACD-Blut
K-Mg-Aspartat-Blut

Abb. 3

b) Konservierung mit K-Mg-Aspartat-Stabilisator

Insgesamt liegen die Werte noch niedriger als beim ACD-stabilisierten Blut und somit weit unterhalb des Normbereichs. Am 1. Tag beträgt die 2,3-DPG-Konzentration 1,09 µmol/ml und s = 0,31. Die Werte bleiben bis zum 3. Tag konstant, es ergibt sich ein Mittelwert von 1,10 µmol/ml bei s = 0,24. Danach erfolgt ein statistisch hochsignifikanter Abfall bis auf 0,65 µmol/ml am 7. Tag. Am 21. Tag ist nur mehr eine 2,3-DPG-Konzentration von 0,05 µmol/ml und s = 0,03 festzustellen. Auch dieser Abfall ist signifikant bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von p kleiner 0,01.

Tabelle 4: 2,3-DPG in µmol/ml bei K-Mg-Aspartat-Blut

	x	s	v	n
1. Tag	1,09	0,31	0,09	18
3. Tag	1,10	0,24	0,05	18
7. Tag	0,65	0,35	0,12	18
21. Tag	0,05	0,03	0,001	18

Pyruvat (Abbildung 4)

a) Konservierung mit ACD-Stabilisator

Die Normwerte im venösen Nüchternblut liegen zwischen 41 und 67 µmol/l. Bei der Untersuchung befinden sich alle Werte weit oberhalb des Normbereichs. So beträgt der Mittelwert am 1. Tag 109,70 µmol/l und die Standardabweichung s = 23,10. Bis zum 3. Tag ist der Anstieg bereits statistisch signifikant (p kleiner 0,05) und erreicht 147,10 µmol/l. Es erfolgt ein hochsignifikanter Anstieg auf 258,77 µmol/l am 7. Tag. Am 21. Tag ist die Pyruvatkonzentration auf 181,23 µmol/l abgefallen. Die Standardabweichung beträgt s = 39,70. Auch dieser Abfall ist hochsignifikant (p kleiner 0,01).

Tabelle 5: Pyruvat in µmol/l bei ACD-Blut

	x	s	v	n
1. Tag	109,70	23,10	534	24
3. Tag	147,10	27,58	761	24
7. Tag	258,77	53,99	2915	24
21. Tag	181,23	39,70	1576	24

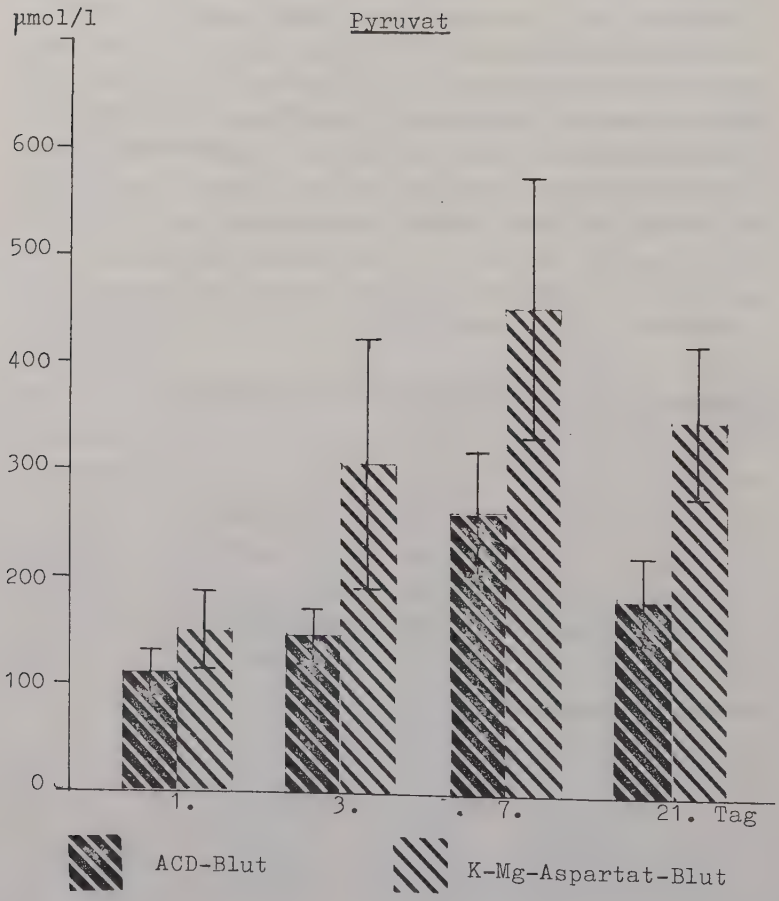

µmol/l
Pyruvat
600
500
400
300
200
100
0
1.
3.
7.
21. Tag
ACD-Blut
K-Mg-Aspartat-Blut

Abb. 4

b) Konservierung mit K-Mg-Aspartat-Stabilisator

Die Ausgangskonzentration am 1. Tag beträgt 151,59 µmol/l bei s = 35,08. Sie ist also schon weit über der Norm. Es kommt bis zum 3. Tag zu einem sehr hohen Anstieg (p kleiner 0,01) auf 306,82 µmol/l, der sich bis zum 7. Tag auf 450,69 µmol/l bei einer Standardabweichung s = 117,75 ausbaut. Dieser Anstieg ist ebenfalls hochsignifikant (p kleiner 0,01). Danach erfolgt ein starker Abfall (p kleiner 0,01), der am 21. Tag einen Wert von 347,22 µmol/l mit s = 69,04 erreicht.

Tabelle 6: Pyruvat in µmol/l bei K-Mg-Aspartat-Blut

	x	s	v	n
1. Tag	151,59	35,08	1231	12
3. Tag	306,82	115,76	13400	18
7. Tag	450,69	117,75	13865	18
21. Tag	347,22	69,04	4767	18

Lactat (Abbildung 5)

a) Konservierung mit ACD-Stabilisator

Im Nüchternblut liegen die Normwerte zwischen 1,0 und 1,78 mmol/l. Nach einem Tag ist die Lactatkonzentration mit 1,26 mmol/l und s = 0,64 im mittleren Normbereich. Bis zum 3. Tag steigt der Wert auf 1,86 mmol/l bei einer Standardabweichung s = 0,40 und befindet sich nur wenig oberhalb der Norm. Die weiteren Anstiege sind hochsignifikant (p kleiner 0,01). So liegt die Konzentration am 7. Tag bei 2,88 mmol/l und am 21. Tag bei 5,74 mmol/l. Die dazu gehörigen Standardabweichungen betragen 0,74 und 0,82.

Tabelle 7: Lactat in mmol/l bei ACD-Blut

	x	s	v	n
1. Tag	1,26	0,64	0,40	24
3. Tag	1,86	0,40	0,16	24
7. Tag	2,88	0,74	0,54	24
21. Tag	5,74	0,82	0,66	24

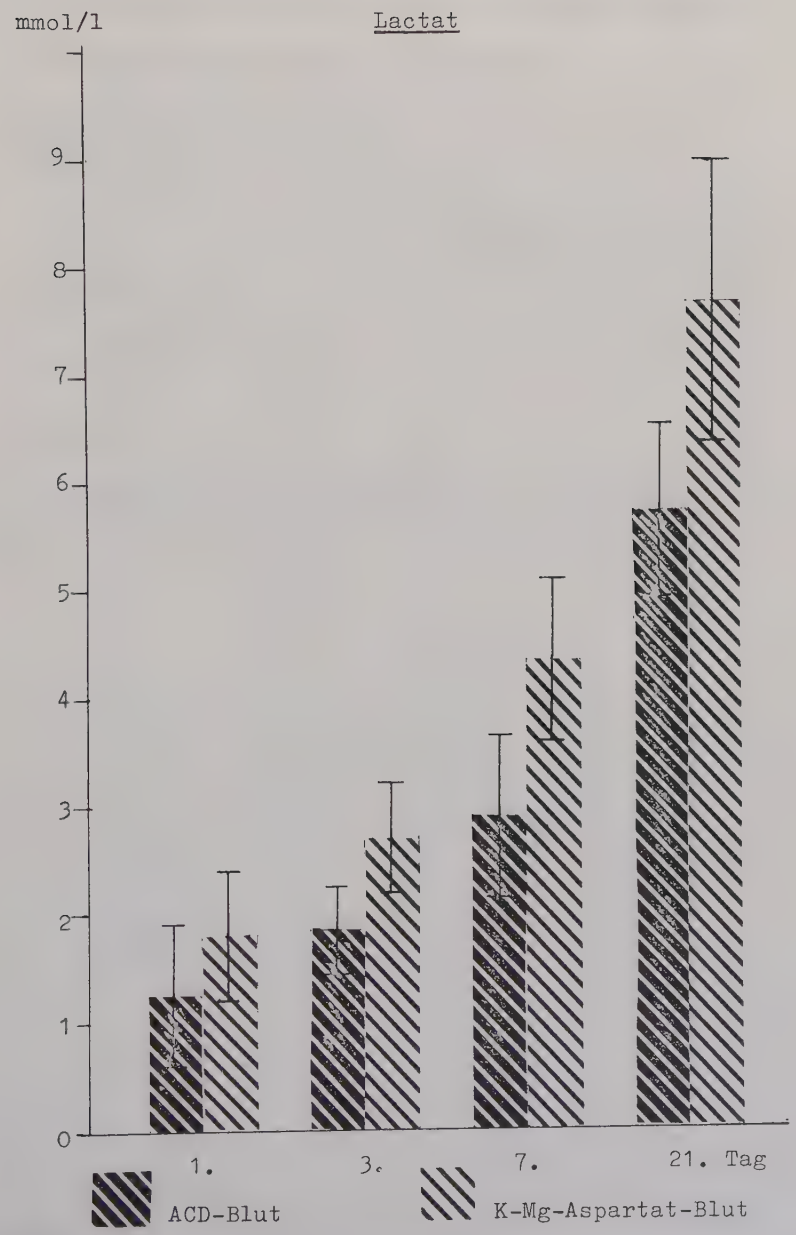

mmol/l
Lactat
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
1.
3.
7.
21. Tag
ACD-Blut
K-Mg-Aspartat-Blut

Abb. 5

b) Konservierung mit K-Mg-Aspartat-Stabilisator

Bereits der Ausgangswert nach dem 1. Tag liegt mit 1,80 mmol/l im oberen Grenzbereich. Nach 3 Tagen ist eine Konzentration von 2,72 mmol/l bei einer Standardabweichung von s = 0,47 erreicht; ein Anstieg, der bereits statistisch signifikant ist (p kleiner als 0,05). Nach 7 Tagen wird eine Lactatkonzentration von 4,36 mmol/l und s = 0,75 gemessen (p kleiner als 0,01). Sie steigt weiterhin auf 7,72 mmol/l am 21. Tag an. Auch hier ist der Anstieg hochsignifikant bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit p kleiner als 0,01.

Tabelle 8: Lactat in mmol/l bei K-Mg-Aspartat-Blut

	x	s	v	n
1. Tag	1,80	0,59	0,35	18
3. Tag	2,72	0,47	0,22	18
7. Tag	4,36	0,75	0,56	18
21. Tag	7,72	1,33	1,77	18

pH-Wert (Abbildung 6)

a) Konservierung mit ACD-Stabilisator

Die Normwerte im Blut betragen 7,36 bis 7,44. Der pH-Wert liegt am 1. Tag bei 7,11 und die Standardabweichung s bei 0,06. Er sinkt nur wenig auf 7,02 am 3. Tag ab und bleibt bis zum 7. Tag konstant. Erst nach 21 Tagen fällt der pH-Wert auf 6,94. Die Standardabweichung beträgt 0,09. Signifikanz besteht nur zwischen dem Wert am 1. Tag und dem am 21. Tag (p kleiner 0,05).

Tabelle 9: pH-Wert bei ACD-Blut

	x	s	v	n
1. Tag	7,11	0,06	0,0039	6
3. Tag	7,02	0,06	0,0040	12
7. Tag	7,02	0,11	0,0123	12
21. Tag	6,94	0,09	0,0087	24

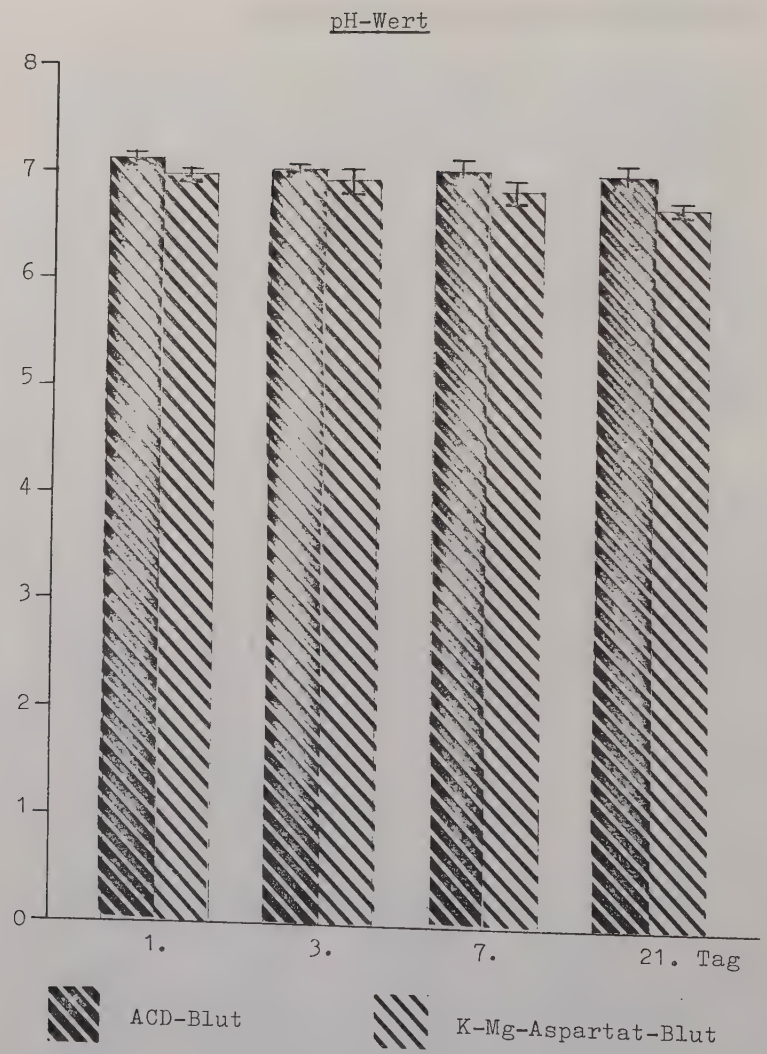


Abb. 6

b) Konservierung mit K-Mg-Aspartat-Stabilisator

Am 1. Tag wird ein pH-Wert von 6,93 gemessen, die Standardabweichung beträgt s = 0,07. Der pH-Wert sinkt auf 6,87 am 3. Tag, statistisch ist dies nicht signifikant. Das trifft auch für den Wert am 7. Tag zu; er liegt bei 6,82 und die Standardabweichung s bei 0,11. Erst am 21. Tag wird ein statistisch hochsignifikanter Abfall auf 6,66 festgestellt mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit p kleiner als 0,01.

Tabelle 10: pH-Wert bei K-Mg-Aspartat-Blut

	x	s	v	n
1. Tag	6,93	0,07	0,0052	18
3. Tag	6,87	0,09	0,0080	18
7. Tag	6,82	0,11	0,0113	18
21. Tag	6,66	0,06	0,0031	18

Hämoglobin (Abbildung 7)

Der Hämoglobingehalt wird nur beim mit K-Mg-Aspartat konservierten Blut bestimmt. Die Normalwerte betragen beim Mann 14 bis 18 g%, bei der Frau 12 bis 16 g%. Bereits nach einem Tag wird der relativ niedrige Mittelwert von 10,96 g% gemessen. Dabei muß erwähnt werden, daß der Mittelwert sofort nach Blutentnahme und Konservierung mit EDTA 13,42 g% beträgt. Nach 3 Tagen liegt die Hämoglobinkonzentration bei 11,06 g% und nach 7 Tagen bei 11,22 g%. Sie bleibt also relativ konstant. Erst am 21. Tag wird ein signifikanter Abfall (p kleiner als 0,05) auf 10,24 g% festgestellt.

Tabelle 11: Hb in g% bei K-Mg-Aspartat-Blut

	x	s	v	n
1. Tag	10,96	0,84	0,70	18
3. Tag	11,06	0,93	0,86	18
7. Tag	11,22	1,14	1,29	18
21. Tag	10,24	1,09	1,19	18

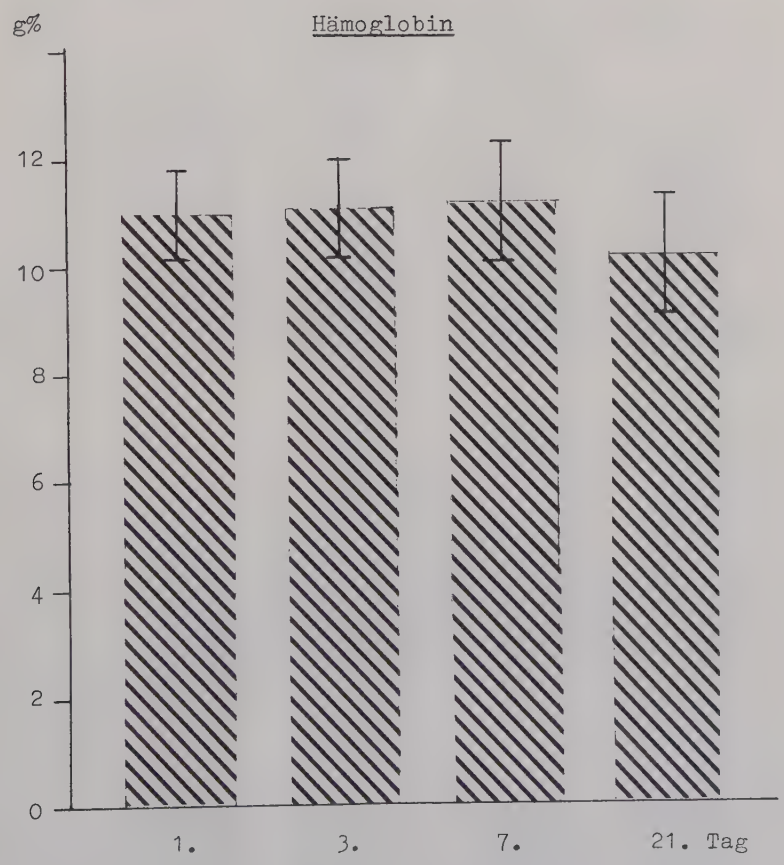


Abb. 7

Hämatokrit (Abbildung 8)

Auch der Hämatokrit wird nur bei mit K-Mg-Aspartat stabilisiertem Blut bestimmt. Die Normalwerte betragen für den Mann 42 bis 52 %, für die Frau 37 bis 47 %. Zusätzlich wird sofort nach Blutentnahme und Konservierung mit EDTA der Hämatokrit gemessen. Der Mittelwert beträgt 38,6 % und ist somit relativ niedrig. Nach einem Tag mit K-Mg-Aspartat-Konservierung liegt der Hämatokrit bei 32,16 % und die Standardabweichung bei 2,43. Der Anstieg bis zum 3. Tag ist nicht signifikant, der Wert beträgt 32,80 %. Am 7. Tag wird ein Hämatokrit von 32,73 % gemessen, er bleibt also konstant. Bis zum 21. Tag fällt er hochsignifikant auf 29,24 % ab (p kleiner 0,01).

Tabelle 12: Hk in % bei K-Mg-Aspartat-Blut

	x	s	v	n
1. Tag	32,16	2,43	5,90	18
3. Tag	32,80	2,19	4,81	18
7. Tag	32,73	2,86	8,17	18
21. Tag	29,24	2,98	8,89	18

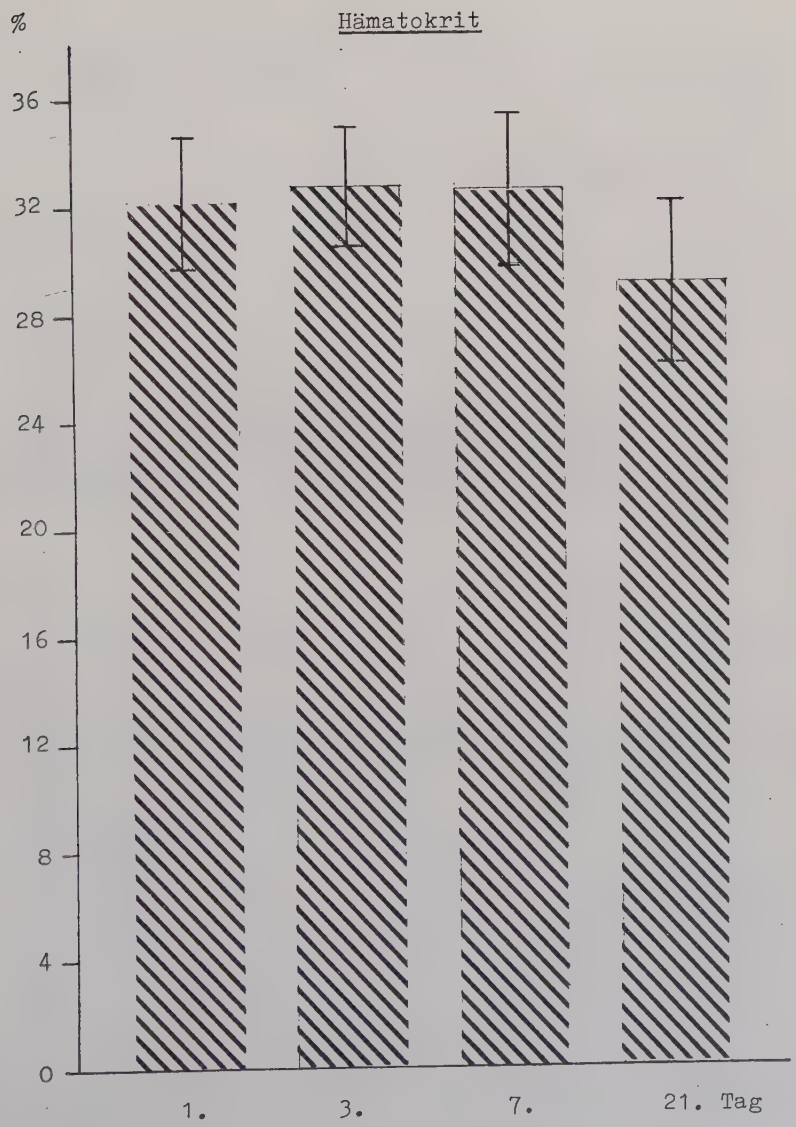


Abb. 8

Diskussion

Diskussion

ATP

In unserer Versuchsreihe ergeben sich beim Vergleich des ACD-Blutes und des K-Mg-Aspartat-Blutes folgende Ergebnisse:

Die ATP-Konzentration bei ACD-Vollblutkonserven liegt nach einem Tag mit 441,67 µmol/l im mittleren Normbereich. Der Ausgangswert des mit K-Mg-Aspartat stabilisierten Blutes befindet sich mit 482,63 µmol/l signifikant (p kleiner 0,05) über dem des ACD-Blutes. Während beim ACD-Blut die Konzentration am 3. Tag auf 422,08 µmol/l und am 7. Tag auf 410,83 µmol/l fällt, steigt sie beim K-Mg-Aspartat-Blut am 3. Tag zunächst auf 513,31 µmol/l und am 7. Tag auf 559,32 µmol/l an. Die Unterschiede sind an beiden Bestimmungstagen hochsignifikant (p kleiner 0,01). Die ATP-Konzentration verläuft dann rückläufig bis zum 21. Tag; sie beträgt bei ACD-Konservierung 275,00 µmol/l und bei K-Mg-Aspartat-Konservierung 304,35 µmol/l. Diese Differenz läßt sich statistisch nicht auswerten.
Auch JUNGER (72) berichtet über einen langsamen Konzentrationssabfall des ATPs in ACD-Vollblutkonserven. Sein Mittelwert am 2. Tag beträgt 620 µmol/l, und befindet sich damit im oberen Normbereich. Er fällt bis zum 7. Tag auf 470 µmol/l ab, steigt aber am 9. Tag nochmals auf 610 µmol/l an, um schließlich langsam auf 390 µmol/l am 21. Tag abzufallen. Dieser Wert liegt noch im unteren Normbereich.

Derselbe ATP-Abfall wird auch von RAPOPORT (98) und DAWSON et al. (40) beschrieben.

BARTLETT et al. (9) stellen in den ersten 2 Wochen nur einen geringen, danach einen etwas schnelleren

Abfall fest.

Da die ATP-Gewinnung beim Abbau des 3-Phosphoglycerats ihr Wirkungsoptimum im sauren Bereich hat, werden die relativ normalen Werte bis zu 3 Wochen erhalten. Im alkalischen Bereich dagegen sinkt die ATP-Konzentration. VERDIER et al. (125) beobachten selbst noch im neutralen pH-Bereich einen stärkeren ATP-Abfall.

VALERI et al. (123) stellen fest, daß die konservierten Erythrozyten nach Transfusion mehrere Tage lang unfähig sind, soviel Sauerstoff freizusetzen wie normale Erythrozyten. Außerdem beträgt die intraerythrozytäre 2,3-DPG-Konzentration direkt nach Übertragung nur 20% der Ausgangskonzentration. Dies erklärt die hohe Sauerstoffaffinität, die sich im Laufe eines Tages normalisiert. Nach 24 Stunden sind 50% der Ausgangskonzentration an 2,3-DPG erreicht, die Konzentration steigt langsam bis zum 11. Tag an. Das ATP dagegen steigt innerhalb von 24 Stunden nach der Transfusion rasch an, gleichzeitig fallen die Natriumionen der Spendererythrozyten ab. Das Kalium verhält sich parallel zum 2,3-DPG.

Die Affinität des Erythrozyten für Sauerstoff spielt also für die Funktion eine wichtige Rolle. Sie wird nach VALERI (121) beeinflußt durch:

1. den Hämoglobincharakter,
2. die Körpertemperatur,
3. das Blut-pH und den P_{CO2},
4. das Carboxyhämoglobin und das Methämoglobin,
5. das 2,3-DPG, das ATP und den anorganischen Phosphorspiegel.

Eine erhöhte Sauerstoffaffinität liegt vor bei:

erniedrigter H^+-Ionenkonzentration,
erhöhtem pH,

erniedrigtem P_{CO2},
erniedrigtem 2,3-DPG, erniedrigtem ATP,
erniedrigtem anorganischem Phosphor,
erhöhtem Carboxyhämoglobin,
erhöhtem Methhämoglobin,
erniedrigter Temperatur.

Eine erniedrigte Sauerstoffaffinität liegt vor bei:

erhöhter H^+-Ionenkonzentration,
erniedrigtem pH,
erhöhtem P_{CO2},
erhöhtem 2,3-DPG, erhöhtem ATP,
erhöhtem anorganischem Phosphor (121).

Das ATP und das 2,3-DPG werden an Oxyhämoglobin und fester an Desoxyhämoglobin gebunden, das 2,3-DPG jedoch mit zweifach größerer Affinität. Zudem vermindert das 2,3-DPG die Bindung von ATP an das Desoxyhämoglobin (48). Im Gegensatz dazu finden BENESCH et al. (13) keine Bindung von 2,3-DPG und ATP an das Oxyhämoglobin.

Überschüssiges Magnesium übt einen inhibitorischen Einfluß auf die ATP-Bindung an Hämoglobin aus, wahrscheinlich durch die Bildung von Mg-ATP-Komplexen. Eine niedrige Sauerstoffspannung und ein saurer pH führen zur verstärkten ATP-Hb-Bindung und folglich zu einer gesenkten Konzentration an freiem ATP (48).

In Übereinstimmung mit GARBY et al. (48) führt nach GERBER et al. (53) die Erhöhung von 2,3-DPG zu einer Abnahme von freiem Magnesium, da das 2,3-DPG das ATP aus der Hämoglobinbindung befreit; dieses verbindet sich mit dem Magnesium, bedingt durch die größere Affinität. Bei Reduzierung von Hämoglobin sinkt sowohl die freie ATP-Konzentration als auch die freie 2,3-DPG-Konzentration.

2,3-DPG

Die vorliegende Untersuchung erbringt bei der Bestimmung von 2,3-DPG bereits am ersten Tag bei ACD-Konservierung mit 1,46 µmol/ml und bei K-Mg-Aspartat-Konservierung mit 1,09 µmol/ml eine Konzentration, die unterhalb der Norm liegt. Diese wird mit 1,60 bis 2,62 µmol/ml angegeben. Dabei ist der Unterschied zwischen den beiden Konservierungsmethoden statistisch hochsignifikant (p kleiner 0,01). Beim ACD-Blut erfolgt bis zum 3. Tag ein Abfall auf 1,32 µmol/ml, während bei dem K-Mg-Aspartat-Blut die Konzentration konstant bleibt. Danach zeigt sich ein schneller Abfall bei beiden Konservierungsmethoden, beim ACD-Blut rascher als beim K-Mg-Aspartat-Blut, so daß am 7. Tag beide die gleiche Konzentration erreichen (0,67 µmol/ml im ACD-Blut und 0,65 µmol/ml im K-Mg-Aspartat-Blut). Am 21. Tag liegen sehr niedrige Restkonzentrationen vor, bei dem mit ACD-Lösung behandelten Blut beträgt sie 0,09 µmol/ml, der entsprechende Wert für das K-Mg-Aspartat-Blut ist 0,05 µmol/ml.

Auch BARTLETT et al. (9), BEUTLER et al. (19), DAWSON et al. (40) und JUNGER (72) berichten über einen raschen Abfall des 2,3-DPG-Spiegels in ACD-Vollblutkonserven in den ersten Tagen. Bei JUNGER beträgt die 2,3-DPG-Konzentration am 2. Tag 1,75 µmol/ml und liegt damit noch im unteren Normbereich. Sie sinkt dann am 21. Tag auf 0,08 µmol/ml ab. Auch CHANUTIN et al. (31) geben eine schnelle Abnahme der 2,3-DPG-Konzentration an, die zu einer Verschiebung der Sauerstoffdissoziationskurve nach links führt.

BENESCH et al. (12) und CHANUTIN et al. (31) stellen fest, daß das 2,3-DPG eine Abnahme der Sauerstoff-

affinität zu Hämoglobin mit sich bringt. Diese wird vom 2,3-DPG reguliert, ohne das osmotische Gleichgewicht zu stören.

Eine normale Hämoglobinfunktion hängt also von einem adäquaten 2,3-DPG-Spiegel ab, der mit der ACD-Lösung nur mangelhaft erreicht wird. Eine große Rolle spielt dabei der pH-Wert des ACD-Stabilisators. Bei pH 5,5 der reinen ACD-Lösung bleibt die 2,3-DPG-Konzentration während der ersten Woche besser erhalten als bei pH 5,0 (39).

Im Gegensatz zum ATP stimulieren nämlich ein gesenkter P_{CO2} und eine Alkalose die 2,3-DPG-Produktion (121).

BUNN et al. (27) stellen fest, daß die Dissoziationskurve von mit ACD behandeltem Blut in der ersten Woche stärker nach links verschoben wird, d.h. die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins wird erhöht. Diese korreliert mit einer Abnahme der 2,3-DPG-Konzentration.

Auch VALTIS et al. (124) berichten über ein Ansteigen der Sauerstoffaffinität in mit ACD-Lösung konserviertem Blut nach ein paar Tagen.

Da sich beim Konservieren der pH-Wert deutlich in den sauren Bereich verschiebt, wird die Bildung von 2,3-DPG aus 1,3-Diphosphoglycerat durch Hemmung der Diphosphoglycerat-Mutase behindert. Dadurch ergeben sich die niedrigen Werte, insbesondere nach 21 Tagen (18).

Auch VERDIER et al. (125) beobachten einen raschen 2,3-DPG-Abfall, wenn das Milieu sauer ist.

Pyruvat

Beim Pyruvat liegen in unserer Untersuchung schon nach einem Tag sowohl bei ACD-Konservierung als auch bei K-Mg-Aspartat-Konservierung mit 109,70 µmol/l und 151,59 µmol/l die Werte weit oberhalb der bis zu 67 µmol/l angegebenen Norm. Die Werte steigen bis zum 7. Tag auf 258,77 bzw. 450,69 µmol/l und fallen dann bis zum 21. Tag auf 181,23 bzw. 347,22 µmol/l ab. Die Unterschiede zwischen ACD- und K-Mg-Aspartat-Blut sind jedesmal hochsignifikant bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit p kleiner als 0,01. Schon der Ausgangswert des K-Mg-Aspartat-stabilisierten Blutes liegt höher; die Anstiege bis zum 3. und 7. Tag sind ganz erheblich. So bleibt auch am 21. Tag eine höhere Pyruvatkonzentration im K-Mg-Aspartat-Blut, die das Fünffache der oberen Norm beträgt.

JUNGER (72) berichtet am 2. Tag über Werte von 140 µmol/l im ACD-Konservenblut. Auch er beobachtet einen starken Anstieg mit einem Maximum am 8. Tag (290 µmol/l). Danach fällt die Konzentration zunächst ab, um am 18. Tag nochmals einen Gipfel zu erreichen. Am 21. Tag wird ein Wert von 110 µmol/l gemessen. Dieser ist niedrig im Vergleich zu dem mit K-Mg-Aspartat behandelten Blut. Nach JUNGER (72) ist die Ursache des Pyruvatabfalls nach dem 8. Tag ein weiterer Abbau, der im folgenden Verlauf gestört wird und dadurch zu einem erneuten Anstieg des Pyruvats führt.

JACOBASCH et al. (69) beobachten, daß bei sauren pH-Werten die Pyruvatkonzentration steigt.

Lactat

Wie bereits ausgeführt, kommt es bei der Lagerung von Blutkonserven zum Ablauf der anaeroben Glykolyse und damit zur Anhäufung von Pyruvat und besonders von Lactat. In Übereinstimmung mit verschiedenen Autoren (34, 35, 67, 72, 101, 109) nimmt auch bei unseren Versuchen das Lactat kontinuierlich zu. Bereits nach 24 Stunden liegt der Wert mit 1,80 mmol/l bei K-Mg-Aspartat-Konservierung leicht über der Norm, während sich bei ACD-Konservierung die Lactatkonzentration mit 1,26 mmol/l noch im mittleren Normbereich befindet. Am 21. Tag wird beim mit ACD-Lösung behandelten Blut eine Konzentration von 5,74 mmol/l, beim mit K-Mg-Aspartat behandelten Blut 7,72 mmol/l erreicht. Es werden bei K-Mg-Aspartat-Konservierung erheblich höhere Werte im Vergleich zur ACD-Konservierung beobachtet; die Differenz ist an allen Tagen hochsignifikant bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 1%. Die Werte am 21. Tag liegen jedoch noch unter den von JUNGER (72) beschriebenen, der für diesen Tag einen Wert von 11,29 mmol/l in ACD-Vollblutkonserven angibt.

pH-Wert

Im Vergleich ist der pH-Wert des mit ACD-Lösung stabilisierten Blutes mit 7,11 nach einem Tag signifikant höher gelegen (p kleiner als 0,01), als der pH-Wert des mit K-Mg-Aspartat stabilisierten Blutes. Dieser beträgt 6,93. Der pH bleibt bei beiden Konservierungsmethoden während der ersten Woche sehr konstant und fällt erst gegen Ende der Konservierungszeit leicht ab. Die Differenz zwischen den verschiedenen Stabilisatoren ist immer hochsignifikant (p kleiner 0,01). Der pH-Wert bei ACD-Blutkonserven beträgt am 21. Tag 6,94, bei K-Mg-Aspartat-Konservierung 6,66.

Andere Autoren (20, 29, 47, 114) berichten von pH-Werten initial zwischen 6,9 und 7,0. Diese fallen während der Lagerung auf 6,5 bis 6,6 ab, infolge Anhäufung saurer Stoffwechselprodukte und durch den steigenden Partialdruck des Kohlendioxids.

Auch HOWLAND et al. (65) stellen bei 3 bis 9 Tage alten ACD-Konserven pH-Werte von 6,7 bis 6,8 fest. Am 21. Tag werden Werte von 6,49 bis 6,56 beobachtet.

Während einer Transfusion fällt das Bicarbonat des Empfängers laut den Beobachtungen von GANDRY et al. (47) ab. Das im Konservenblut enthaltene Citrat und das Lactat werden jedoch sehr schnell metabolisiert und führen zur Bicarbonatproduktion. Das Bicarbonat steht dann zum Abpuffern der H^+-Ionen zur Verfügung.

So kann auch nach Massivtransfusionen keine metabolische Azidose nachgewiesen werden. Im Gegenteil, saure Äquivalente werden durch Normalisierung der Kreislaufverhältnisse vermindert (34, 47, 108).

Nach Zufuhr großer Transfusionsmengen werden sogar metabolische Alkalosen beobachtet (80).

MINAKAMI et al. (88) berichten, daß eine Differenz

zwischen dem intrazellulären und dem extrazellulären pH besteht. Diese ist von der Temperatur und der Konzentration an nichtpermeablen Ionen abhängig. Der intrazelluläre pH-Wert bei ACD-Blut ist alkalischer als der extrazelluläre. Beide Werte steigen an, sobald die Temperatur gesenkt wird. In einer anderen Untersuchung beobachten MINAKAMI et al. (89), daß der intrazelluläre pH durch ACD-Konservierung und Kühlung auf +4°C alkalischer wird und fast im physiologischen Bereich liegt. Dies führt zu einem raschen ATP-Abfall. Die Glykolyse wird durch Citratzugabe beschleunigt, sobald der extrazelluläre pH konstant bei 7,4 gehalten wird. Auch HIRSCH-RAPOPORT et al. stellen fest, daß nach Alkalisieren auf 8,1 der Glucoseverbrauch um das Dreifache zunimmt (62).

Wie bereits erwähnt, spielt der pH-Wert eine große Rolle für die Konservierung der organischen energiereichen Phosphate. Während bei einem pH von 7,3 ein normaler 2,3-DPG-Spiegel über eine Woche lang aufrechterhalten wird und erst nach 14 Tagen auf 50% abfällt, geschieht dies bei einem pH-Wert von 7,0 schon während der ersten Woche. Das ATP dagegen sinkt bei steigendem pH. Auch in der Überlebensrate der Erythrozyten bestehen Unterschiede. Bei pH 7,0 beträgt sie nach 6 Wochen im ACD-Blut 82%, bei pH 7,3 dagegen nur 73% (116).

Hämoglobin und Hämatokrit

Im K-Mg-Aspartat-Blut bleiben das Hämoglobin und der Hämatokrit in der ersten Woche konstant und zwar nach einem initialen Abfall, der sofort nach der Konservierung im Vergleich mit EDTA-Blut eintritt. Erst am 21. Tag fällt ein Abfall auf, der im Vergleich zum Wert am 1. Tag beim Hb 6,57%, beim Hk 9,08% beträgt.

Tabelle 13: Vergleich der Mittelwerte des Hämoglobins und des Hämatokrits nach Konservierung mit EDTA oder K-Mg-Aspartat.

	EDTA (Bestimmung sofort)	K-Mg-Aspartat (Bestimmung nach 24 Stunden)
Hb (g%)	13,42	10,96
Hk (%)	38,63	32,16
n	12	18

VERDIER et al. (125) stellen fest, daß die Konservierung mit ACD-Stabilisator genauso wirksam bei einem Hk von 40% wie bei einem von 60 bis 70% ist. Die Hämolyse tritt stärker im neutralen Medium (pH 7,4) ein als im sauren; auch ist die Glykolyse beschleunigt und der 2,3-DPG-Spiegel wird besser aufrechterhalten. Dagegen wird die Erythrozytenzerstörung während der Lagerung im neutralen Bereich erhöht, was sich an einer steigenden extrakorpuskulären Hämoglobinkonzentration verifizieren läßt. Der ATP-Spiegel fällt bei pH 7,4 rasch ab.

DAWSON et. al (39) beschreiben, daß die Plasmahämoglobinkonzentration nach 14 Tagen in Blut, das mit einer ACD-Lösung vom pH 5,5 konserviert worden ist, höher ist als im Blut mit einer ACD-Lösung vom pH 5,0. Die Spontanhämolyse ist dementsprechend im Blut mit dem höheren pH stärker. Bei niedrigem pH nimmt die Hämoglobinfunktion und der 2,3-DPG-Spiegel ab.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Zusammenfassung

Die vorliegende Untersuchung soll veranschaulichen, wie sich der Zusatz von K-Mg-Aspartat zu ACD-stabilisiertem Konservenblut im Vergleich zu solchem ohne diesen Zusatz auswirkt. Die Diskussion und die Objektivierung der Ergebnisse erfolgen anhand der Parameter ATP, 2,3-DPG, Pyruvat, Lactat, pH-Wert, Hb und Hk. Diese werden am 1., 3., 7. und 21. Tag nach Konservierung bestimmt.

Dabei konnte festgestellt werden, daß die ATP-Konzentration im K-Mg-Aspartat-Blut am 1., 3. und 7. Tag signifikant über der des ACD-Blutes liegt. Das 2,3-DPG ist dagegen im ACD-Blut in höherer Konzentration vorhanden; ein hochsignifikanter Unterschied gegenüber diesem ergibt sich nur am 1. Tag. Die Pyruvat- und die Lactatkonzentration des mit K-Mg-Aspartat stabilisierten Blutes ist an allen Bestimmungstagen hochsignifikant über der des ACD-Blutes. Der pH-Wert des mit ACD-Lösung stabilisierten Blutes liegt signifikant über dem des mit K-Mg-Aspartat stabilisierten Blutes.

Außerdem wird eine Verlaufsbeobachtung angestellt. Dabei findet sich bei beiden Stabilisatoren ein paralleler Verlauf der Werte in bezug auf alle Parameter. Im einzelnen ergibt sich für das K-Mg-Aspartat-Blut:
Für das ATP läßt sich ein Anstieg während der ersten Woche, danach ein leichter Abfall feststellen. Das 2,3-DPG sinkt kontinuierlich - die ersten drei Tage langsam, danach schneller bis zu einem sehr niedrigen Wert am 21. Tag.
Der Pyruvatgehalt steigt in der ersten Woche an und fällt gegen Ende der Beobachtungszeit leicht ab. Ein steiler Anstieg erfolgt dagegen beim Lactat,

der über den ganzen Untersuchungszeitraum anhält. Der pH-Wert, das Hämoglobin und der Hämatokrit bleiben während der ersten Woche konstant; am 21. Tag wird bei den drei Parametern ein leichter Abfall beobachtet.

Daraus ergibt sich, daß der K-Mg-Aspartat-Zusatz in bezug auf das ATP und das Pyruvat ein günstigeres Ergebnis bringt. Dagegen wird die 2,3-DPG-Konzentration nicht genügend lang aufrechterhalten. Ferner steigt das Lactat zu stark an. Der pH-Wert liegt physiologisch gesehen etwas zu niedrig; ein höherer könnte den 2,3-DPG-Spiegel besser erhalten.

Ein optimaler Stabilisatorzusatz in der hier angewandten Konzentration scheint das K-Mg-Aspartat beim derzeitigen Stand noch nicht zu sein; allerdings zeigt es doch einige Vorteile gegenüber den bisherigen Methoden. Diese Vorteile scheinen erfolgversprechend zu sein und sollten deshalb weiter verfolgt werden.

Tabellarischer Anhang

In Tabelle 14 bis 25 werden die Werte für ATP, 2,3-DPG, Pyruvat, Lactat, pH-Wert, Hb und Hk aufgeführt, stabilisiert sowohl mit ACD-Lösung als auch mit K-Mg-Aspartat-Lösung. Mit n wird die Anzahl der Probanden, mit x der Mittelwert, mit s die Standardabweichung und mit v die Varianz bezeichnet.

Tabelle 14: ATP-Werte in µmol/l, in ACD-Blut:

	1. Tag	3. Tag	7. Tag	21. Tag
n	24	24	24	24
x	441,67	422,08	410,83	275,00
s	56,92	93,11	68,20	53,41
v	3240	8669	4651	2852
1	470	470	400	350
2	450	480	230	350
3	470	320	430	230
4	550	470	430	330
5	380	340	320	220
6	520	510	360	280
7	430	410	410	280
8	350	430	330	170
9	350	420	400	260
10	410	350	410	260
11	420	390	430	280
12	420	370	310	260
13	460	470	470	370
14	380	500	470	320
15	350	440	470	280
16	430	070	460	330
17	410	430	400	220
18	490	520	500	350
19	500	430	410	250
20	430	420	390	210
21	510	520	500	240
22	420	430	360	200
23	480	490	520	280
24	520	450	450	280

Tabelle 15: ATP-Werte in µmol/l, in K-Mg-Aspartat-Blut:

	1. Tag	3. Tag	7. Tag	21. Tag
n	18	18	18	18
x	482,63	513,31	559,32	304,35
s	58,99	76,95	117,03	111,33
v	3480	5921	13696	12396
1	370,96	543,50	741,92	129,41
2	483,11	603,89	621,14	284,69
3	474,49	664,28	819,57	293,32
4	578,01	638,40	526,25	284,69
5	457,23	405,47	439,98	258,91
6	552,13	595,26	621,14	396,84
7	508,99	526,25	508,99	396,84
8	569,38	508,99	534,87	431,35
9	560,76	483,11	474,49	310,57
10	491,74	457,23	483,11	474,49
11	474,49	517,62	586,64	388,22
12	526,25	534,87	560,76	517,62
13	465,86	508,99	483,11	327,83
14	414,10	431,35	681,53	163,91
15	457,23	517,62	672,90	215,68
16	474,49	465,86	439,98	207,05
17	396,84	379,59	353,71	163,91
18	431,35	457,23	517,62	232,93

Tabelle 16: 2,3-DPG-Werte in µmol/ml, in ACD-Blut:

	1. Tag	3. Tag	7. Tag	21. Tag
n	24	24	24	22
x	1,46	1,32	0,67	0,09
s	0,26	0,29	0,33	0,07
v	0,07	0,09	0,11	0,01
1	1,21	1,06	0,67	0,03
2	1,12	1,37	0,77	0,07
3	1,46	1,33	0,67	0,02
4	1,52	1,71	0,88	0,02
5	1,27	1,17	0,74	0,07
6	1,89	1,25	0,57	0,01
7	1,80	1,56	1,12	
8	1,30	1,56	0,89	
9	1,66	1,42	0,68	0,01
10	1,37	1,12	0,72	0,03
11	1,55	1,39	0,79	0,02
12	1,17	0,95	0,44	0,01
13	1,36	1,17	0,18	0,14
14	1,26	1,01	0,16	0,09
15	1,18	0,95	0,25	0,05
16	1,32	1,12	0,22	0,10
17	1,21	0,74	0,35	0,09
18	1,13	1,31	0,40	0,12
19	1,70	1,63	1,11	0,18
20	1,76	1,53	1,11	0,18
21	1,43	1,22	0,98	0,19
22	1,49	1,50	0,70	0,19
23	1,85	1,70	0,38	0,19
24	1,93	1,99	1,36	0,17

Tabelle 17: 2,3-DPG-Werte in µmol/ml, in K-Mg- Aspartat-Blut:

	1. Tag	3. Tag	7. Tag	21. Tag
n	18	18	18	18
x	1,09	1,10	0,65	0,05
s	0,31	0,24	0,35	0,03
v	0,09	0,05	0,12	0,001
1	0,66	0,66	0,18	0,04
2	0,67	1,03	0,45	0,02
3	0,80	0,82	0,47	0,01
4	0,99	1,14	0,66	0,01
5	0,97	0,78	0,21	0,05
6	1,05	1,47	0,60	0,05
7	1,22	1,21	0,42	0,05
8	1,63	1,10	0,66	0,06
9	1,45	1,14	0,33	0,05
10	1,22	1,10	0,69	0,03
11	1,33	1,05	0,75	0,01
12	1,16	1,19	0,38	0,03
13	1,26	0,94	1,37	0,15
14	0,52	0,95	0,80	0,06
15	0,82	1,22	0,89	0,02
16	1,09	1,30	1,37	0,08
17	1,28	1,04	1,02	0,05
18	1,45	1,66	0,43	0,05

Tabelle 18: Pyruvat-Werte in µmol/l, in ACD-Blut:

	1. Tag	3. Tag	7. Tag	21. Tag
n	24	24	24	24
x	109,70	147,10	258,77	181,23
s	23,10	27,58	53,99	39,70
v	533,78	760,82	2915,05	1576,34
1	76,93	97,74	203,63	191,86
2	108,60	102,27	238,02	214,49
3	106,79	134,85	343,90	177,38
4	90,50	104,08	239,83	217,20
5	137,56	135,75	226,25	191,86
6	153,85	171,05	230,78	157,47
7	117,65	176,48	247,07	149,30
8	140,28	185,53	346,62	199,10
9	133,04	191,86	380,10	188,24
10	93,22	144,80	235,30	143,89
11	85,07	150,23	238,02	171,95
12	96,84	161,09	208,15	101,36
13	61,54	125,80	190,05	240,73
14	90,50	188,24	334,85	183,72
15	102,27	164,71	308,10	166,52
16	103,17	146,61	221,61	142,99
17	116,75	153,85	212,68	118,56
18	97,74	167,43	246,16	162,90
19	106,79	124,89	280,55	197,29
20	96,84	144,80	230,78	221,73
21	112,22	161,09	248,88	152,04
22	132,13	162,90	347,52	280,55
23	151,14	125,80	227,16	217,20
24	121,27	108,60	224,44	161,09

Tabelle 19: Pyruvat-Werte in µmol/l, in K-Mg-Aspartat-Blut:

	1. Tag	3. Tag	7. Tag	21. Tag
n	12	18	18	18
x	151,59	306,82	450,69	347,22
s	35,08	115,76	117,75	69,04
v	1230,69	13400,38	13865,22	4766,62
1		497,75	503,18	300,46
2		510,42	537,57	369,24
3		488,70	537,57	316,75
4		273,31	465,17	269,69
5		452,50	642,55	340,28
6		439,83	561,10	476,03
7	193,67	195,48	561,10	342,09
8	162,90	186,43	390,96	387,34
9	108,60	325,80	521,28	372,86
10	142,99	249,78	331,23	363,81
11	168,33	233,49	302,27	316,75
12	170,14	240,73	407,25	314,94
13	119,46	260,64	262,45	195,48
14	181,00	244,35	456,12	445,26
15	206,34	246,61	302,27	354,76
16	108,60	157,47	258,83	289,60
17	103,17	251,59	557,48	329,42
18	153,85	267,88	514,04	465,17

Tabelle 20: Lactat-Werte in mmol/l, in ACD-Blut:

	1. Tag	3. Tag	7. Tag	21. Tag
n	24	24	24	24
x	1,26	1,86	2,88	5,74
s	0,64	0,40	0,74	0,82
v	0,40	0,16	0,54	0,66
1	0,75	1,71	2,30	5,31
2	0,84	1,95	2,36	5,15
3	0,82	2,15	2,62	5,05
4	1,03	1,84	2,46	5,92
5	0,77	1,67	2,06	4,33
6	0,96	1,92	2,22	4,53
7	2,51	2,31	3,75	6,61
8	1,88	2,00	3,07	5,41
9	1,37	1,52	2,79	4,87
10	1,31	1,53	2,81	5,41
11	1,86	1,95	3,33	7,06
12	1,45	1,26	2,28	5,16
13	0,38	1,52	2,48	6,57
14	0,60	1,64	2,58	5,61
15	0,60	1,35	2,04	5,15
16	0,79	1,57	2,04	6,97
17	0,39	1,40	2,04	5,05
18	0,55	1,27	2,48	6,18
19	2,10	2,59	3,94	6,88
20	2,21	2,66	4,27	6,99
21	1,72	2,10	3,93	5,74
22	2,05	2,23	3,76	5,30
23	1,73	2,22	3,74	6,11
24	1,62	2,20	3,84	6,48

Tabelle 21: Lactat-Werte in mmol/l, in K-Mg-Aspartat-Blut:

	1. Tag	3. Tag	7. Tag	21. Tag
n	18	18	18	18
x	1,80	2,72	4,36	7,72
s	0,59	0,47	0,75	1,33
v	0,35	0,22	0,56	1,77
1	2,32	2,74	3,86	6,09
2	2,05	3,24	5,16	8,03
3	2,34	2,93	4,54	8,01
4	2,44	2,93	4,64	7,00
5	2,63	2,43	3,93	7,51
6	1,83	2,78	4,78	9,35
7	1,52	2,53	3,66	7,63
8	2,02	3,53	4,74	8,24
9	1,40	1,87	3,02	5,82
10	1,57	2,55	3,96	9,99
11	0,98	2,27	4,50	7,73
12	0,97	2,54	4,04	9,75
13	1,78	2,53	4,87	8,97
14	3,08	3,58	6,16	5,76
15	1,18	3,09	5,18	7,75
16	1,62	2,58	4,29	5,74
17	1,25	1,92	3,94	6,97
18	1,49	2,96	3,31	8,64

Tabelle 22: pH-Werte in ACD-Blut:

	1. Tag	3. Tag	7. Tag	21. Tag
n	6	12	12	24
x	7,11	7,02	7,02	6,94
s	0,06	0,06	0,11	0,09
v	0,0039	0,0040	0,0123	0,0087
1				6,81
2				6,81
3				6,83
4				6,81
5				6,81
6				6,81
7				6,91
8				6,93
9				6,95
10				6,99
11				7,01
12				6,95
13		7,06	6,95	6,92
14		7,11	6,97	6,98
15		7,00	6,88	6,92
16		7,07	6,97	7,02
17		6,93	6,86	6,86
18		6,93	6,94	6,96
19	7,16	7,03	7,09	7,06
20	7,16	7,02	7,16	7,10
21	7,05	7,02	7,15	7,04
22	7,11	7,01	7,15	7,06
23	7,01	6,92	6,99	6,93
24	7,14	7,09	7,14	7,06

Tabelle 23: pH-Werte in K-Mg-Aspartat-Blut:

	1. Tag	3. Tag	7. Tag	21. Tag
n	18	18	18	18
x	6,93	6,87	6,82	6,66
s	0,07	0,09	0,11	0,06
v	0,0052	0,0080	0,0113	0,0031
1	6,94	6,82	6,76	6,72
2	6,92	6,92	6,87	6,71
3	6,97	6,80	6,77	6,75
4	6,88	6,99	6,82	6,67
5	6,92	6,72	6,62	6,63
6	6,94	6,85	6,80	6,69
7	6,80	6,88	6,82	6,68
8	6,90	6,96	6,96	6,71
9	7,00	6,75	6,68	6,62
10	6,98	6,84	6,91	6,65
11	6,80	6,82	6,99	6,69
12	6,81	6,99	6,82	6,65
13	7,04	6,89	7,05	6,73
14	6,94	6,84	6,73	6,53
15	6,90	6,99	6,85	6,59
16	7,01	6,84	6,87	6,65
17	7,02	6,76	6,76	6,62
18	6,94	7,01	6,82	6,61

Tabelle 24: Hämoglobin in g%, in K-Mg-Aspartat-Blut:

	1. Tag	3. Tag	7. Tag	21. Tag
n	18	18	18	18
x	10,96	11,06	11,22	10,24
s	0,84	0,93	1,14	1,09
v	0,70	0,86	1,29	1,19
1	10,1	10,6	10,1	10,1
2	11,6	12,9	12,4	11,4
3	12,0	11,6	12,1	10,8
4	11,1	11,2	10,8	10,7
5	10,8	9,5	10,1	10,3
6	12,6	12,5	12,8	12,8
7	10,8	10,3	11,8	8,9
8	12,3	12,1	11,9	8,5
9	10,3	10,8	9,5	9,7
10	10,6	10,8	10,7	9,1
11	10,1	10,2	11,5	10,1
12	11,4	11,3	11,5	9,4
13	11,2	11,4	11,4	11,3
14	11,1	10,5	10,5	11,1
15	10,0	11,9	12,0	9,7
16	9,4	9,6	9,2	9,1
17	10,6	10,5	13,3	10,1
18	11,3	11,3	10,3	11,3

Tabelle 25: Hämatokrit in %, in K-Mg-Aspartat-Blut:

	1. Tag	3. Tag	7. Tag	21. Tag
n	18	18	18	18
x	32,16	32,80	32,73	29,24
s	2,43	2,19	2,86	2,98
v	5,90	4,81	8,17	8,89
1	31,4	32,1	31,0	30,6
2	33,1	36,2	33,6	33,4
3	35,6	35,0	35,4	31,2
4	32,5	32,4	31,7	31,7
5	32,5	29,3	29,8	29,9
6	37,5	37,4	36,5	36,4
7	31,2	31,0	34,1	25,9
8	34,0	35,2	33,9	25,9
9	28,6	31,2	29,3	28,9
10	30,8	32,3	31,6	27,4
11	28,8	31,3	32,6	29,1
12	32,8	32,7	34,5	27,6
13	32,6	33,9	31,3	30,4
14	33,5	32,6	32,6	31,0
15	30,7	33,8	34,5	25,3
16	27,8	29,0	26,8	25,2
17	31,4	32,1	39,1	26,9
18	34,2	32,9	30,8	29,5

Tabelle 26: Hb und Hk in mit EDTA konserviertem Blut. Bestimmung sofort nach Blutentnahme.

	Hb	Hk
n	12	12
x	13,42	38,63
s	0,94	2,49
v	0,88	6,20
7	13,1	37,6
8	14,7	42,0
9	12,5	35,5
10	13,2	37,6
11	12,9	35,8
12	14,9	42,9
13	14,4	40,1
14	13,4	38,9
15	12,5	37,0
16	11,9	35,8
17	13,4	39,6
18	14,1	40,8

In den Tabellen 27 bis 38 wird angegeben, ob die Veränderungen zwischen den einzelnen Bestimmungstagen statistisch signifikant sind oder nicht. Dies erfolgt getrennt für den Verlauf mit ACD und K-Mg-Aspartat. Das Zeichen - bedeutet, daß keine Signifikanz vorliegt; + bzw. ++ bedeutet, daß eine Signifikanz mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% bzw. 1% angenommen werden kann.

Die Tabellen 27 bis 31 beziehen sich auf ACD-Blut, die Tabellen 32 bis 38 auf K-Mg-Aspartat-Blut.

Tabelle 27: ATP in ACD-Blut:

Vergleich	Signifikanz
1. und 3. Tag	-
1. und 7. Tag	-
1. und 21. Tag	++
3. und 7. Tag	-
3. und 21. Tag	++
7. und 21. Tag	++

Tabelle 28: 2,3-DPG in ACD-Blut:

Vergleich	Signifikanz
1. und 3. Tag	-
1. und 7. Tag	++
1. und 21. Tag	++
3. und 7. Tag	++
3. und 21. Tag	++
7. und 21. Tag	++

Tabelle 29: Pyruvat in ACD-Blut:

Vergleich	Signifikanz
1. und 3. Tag	+
1. und 7. Tag	++
1. und 21. Tag	++
3. und 7. Tag	++
3. und 21. Tag	++
7. und 21. Tag	++

Tabelle 30: Lactat in ACD-Blut:

Vergleich	Signifikanz
1. und 3. Tag	+
1. und 7. Tag	++
1. und 21. Tag	++
3. und 7. Tag	++
3. und 21. Tag	++
7. und 21. Tag	++

Tabelle 31: pH-Werte in ACD-Blut:

Vergleich	Signifikanz
1. und 3. Tag	-
1. und 7. Tag	-
1. und 21. Tag	++
3. und 7. Tag	-
3. und 21. Tag	-
7. und 21. Tag	-

Tabelle 32: ATP in K-Mg-Aspartat-Blut:

Vergleich	Signifikanz
1. und 3. Tag	-
1. und 7. Tag	-
1. und 21. Tag	++
3. und 7. Tag	-
3. und 21. Tag	++
7. und 21. Tag	++

Tabelle 33: 2,3-DPG in K-Mg-Aspartat-Blut:

Vergleich	Signifikanz
1. und 3. Tag	-
1. und 7. Tag	++
1. und 21. Tag	++
3. und 7. Tag	++
3. und 21. Tag	++
7. und 21. Tag	++

Tabelle 34: Pyruvat in K-Mg-Aspartat-Blut:

Vergleich	Signifikanz
1. und 3. Tag	++
1. und 7. Tag	++
1. und 21. Tag	++
3. und 7. Tag	++
3. und 21. Tag	+
7. und 21. Tag	+

Tabelle 35: Lactat in K-Mg-Aspartat-Blut:

Vergleich	Signifikanz
1. und 3. Tag	+
1. und 7. Tag	++
1. und 21. Tag	++
3. und 7. Tag	++
3. und 21. Tag	++
7. und 21. Tag	++

Tabelle 36: pH-Werte in K-Mg-Aspartat-Blut:

Vergleich	Signifikanz
1. und 3. Tag	-
1. und 7. Tag	++
1. und 21. Tag	++
3. und 7. Tag	-
3. und 21. Tag	++
7. und 21. Tag	++

Tabelle 37: Hämoglobin in K-Mg-Aspartat-Blut:

Vergleich	Signifikanz
1. und 3. Tag	-
1. und 7. Tag	-
1. und 21. Tag	-
3. und 7. Tag	-
3. und 21. Tag	-
7. und 21. Tag	+

Tabelle 38: Hämatokrit in K-Mg-Aspartat-Blut:

Vergleich	Signifikanz
1. und 3. Tag	-
1. und 7. Tag	-
1. und 21. Tag	+
3. und 7. Tag	-
3. und 21. Tag	++
7. und 21. Tag	++

In den Tabellen 39 bis 43 wird das K-Mg-Aspartat-Blut mit dem ACD-Blut verglichen. Es wird geprüft, ob eine signifikante Differenz an den einzelnen Bestimmungstagen besteht.

Tabelle 39: ATP, Vergleich der Werte in K-Mg-Aspartat-Blut und in ACD-Blut.

	Signifikanz
1. Tag	+
3. Tag	++
7. Tag	++
21. Tag	-

Tabelle 40: 2,3-DPG, Vergleich der Werte in K-Mg-Aspartat-Blut und in ACD-Blut.

	Signifikanz
1. Tag	++
3. Tag	+
7. Tag	-
21. Tag	+

Tabelle 41: Pyruvat, Vergleich der Werte in K-Mg-Aspartat-Blut und in ACD-Blut.

	Signifikanz
1. Tag	++
3. Tag	++
7. Tag	++
21. Tag	++

Tabelle 42: Lactat, Vergleich der Werte in K-Mg-Aspartat-Blut und in ACD-Blut.

	Signifikanz
1. Tag	++
3. Tag	++
7. Tag	++
21. Tag	++

Tabelle 43: pH, Vergleich der Werte in K-Mg-Aspartat-Blut und in ACD-Blut.

	Signifikanz
1. Tag	++
3. Tag	++
7. Tag	++
21. Tag	++

Literaturverzeichnis

Literaturverzeichnis

1. ACHILLES, W. and G.A. CUMME: Complex Formation of Glycolytic Metabolites with Mg^{2+}, K^{+} and Na^{+}, and the Possible Complex Equilibrium Distribution in Human Erythrocytes. VII. Int. Symp. über Struktur und Funktion der Erythrocyten, Berlin, 317-319 (1973)

2. ÄKERBLOM, O. and Ä. ERICSON: Effects of Inosine, Pyruvate and Inorganic Phosphate on the 2,3-DPG Level in Fresh and Stored Erythrocytes. VI. Int. Symp. über Struktur und Funktion der Erythrocyten, Berlin, 401-403 (1970)

3. ÄKERBLOM, O., K. ANDREASSON and C.-H. De VERDIER: Biochemical Variables Influencing the Storage Ability of Erythrocytes at $4^{\circ}C$. I. Interrelations between Variables. VII. Int. Symp. über Struktur und Funktion der Erythrocyten, Berlin, 457-460 (1973)

4. ALBERTY, R.A.: Effect of pH and Metal Ion Concentration on the Equilibrium Hydrolysis of Adenosine Triphosphate to Adenosine Diphosphate. J. Biol. Chem. 243, 1337-1343 (1968)

5. ARESE, P., A. BOSIA und G.P. PESCARMONA: Regulation der Glycerinaldehydphosphat-Dehydrogenase-Aktivität durch Pyruvat in menschlichen Erythrocyten. VI. Int. Symp. über Struktur und Funktion der Erythrocyten, Berlin, 325-329 (1970)

6. ARESE, P., A. BOSIA und G.P. PESCARMONA: Über die Wirkung von Ferricyanid auf Glykolyse und 2,3-Diphosphoglycerat-Zyklus in menschlichen Erythrocyten. VII. Int. Symp. über Struktur und Funktion der Erythrocyten, Berlin, 91-101 (1973)

7. BALCERZAK, S.: Studies on the Ability of Stored Blood to Transport Oxygen in Vivo. Adv. Exp. Med. Biol. 28, 479-494 (1972)

8. BARTLETT, G.R., A.A. MARLOW and M.D. LA JOLLA: Erythrocyte Carbohydrate Metabolism. J. Lab. Clin. Med. 42, 178-187 (1953)

9. BARTLETT, G.R. and H.N. BARNET: Change in the Phosphate Compunds of the Human Red Blood Cell during Blood Bank Storage. J. Clin. Invest. 39, 56-61 (1960)

10. BAUE, A.E., G. HERMANN and R.S. SHAW: A Study of Bank Blood Toxicity. Surg. Gyn. and Obst. 113, 40-45 (1961)

11. BELLINGHAM, A.J.: The Role of the Red Cell in Oxygen Transport.
Vortrag auf dem 9th Symposium on Advanced Medicine 1973

12. BENESCH, R. and R.E. BENESCH: The Effect of Organic Phosphats from the Human Erythrocyte on Allosteric Properties of Haemoglobin.
Biochem. Biophys. Res. Comm. 26, 162-167 (1967)

13. BENESCH, R. and R.E. BENESCH: Oxygenation and Ion Transport in Red Cells.
Science 160, 83-87 (1968)

14. BENESCH, R., R.E. BENESCH and C.L. YU: Reciprocal Binding of Oxygen and Diphosphoglycerate by Human Haemoglobin.
Proc. Nat. Acad. Sc. 59, 526-532 (1968)

15. BENESCH, R.E., R. BENESCH and C.L. YU: The Oxygenation of Haemoglobin in the Presence of 2,3-Diposphoglycerate. Effect of Temperature, pH, Ionic Strength and Haemoglobin Concentration.
Biochem. 8, 2567-2571 (1969)

16. BERGMEYER, H.U.: Grundlagen der enzymatischen Analyse.
3. Aufl. Bd. II, Weinheim, Bergstraße: Verlag Chemie (1974)

17. BEUTLER, E. and L. WOOD: The in Vivo Regeneration of Red Cell 2,3-Diphosphoglycerate (DPG) after Transfusion of Stored Blood.
J. Lab. Clin. Med. 74, 300-304 (1969)

18. BEUTLER, E., H. MEUL and L. WOOD: Depletion and Regeneration of 2,3-Diphosphoglycerate in Stored Red Blood Cells.
Transf. 9, 109-114 (1969)

19. BEUTLER, E. and L. WOOD: Preservation of Red Cell 2,3-DPG and Viability in Bicarbonate-containing Medium: The Effect of Blood-bag Permeability.
J. Lab. Clin. Med. 80, 723-728 (1972)

20. BOWEN, J.C. and W.H. FLEMING: Increased Oxyhaemoglobin Affinity after Transfusion of Stored Blood.
Ann. Surg. 180, 760-764 (1974)

21. BOYAN, C.P.: Cold or Warmed Blood for Massive Transfusions.
Am. Surg. 160, 282-288 (1964)

22. BREWER, G.J.: Hk-Inhibition by 2,3-DPG and Interaction with ATP and Mg^{2+}.
Biochem. et Biophys. Acta 192, 157-161 (1969)

23. BROSI, U.: Beeinflußbarkeit der Lagerungsfähigkeit von Blutkonserven durch Kalium-Magnesium-Aspartat.
Inaugural-Dissertation, Tübingen (1977)

24. BÜCHER, Th. in H.U. Bergmeyer: Methoden der enzymatischen Analyse.
3. Aufl. Bd. II, Weinheim, Bergstraße: Verlag Chemie, 924-927 (1974)

25. BUC-TEMKINE, H.A. and H. GARREAU: Allosteric Properties of Human Erythrocyte Pyruvate Kinase.
VII. Int. Symp. über Struktur und Funktion der Erythrocyten, Berlin, 79-87 (1973)

26. BUNKER, J.P.: Metabolic Effects of Blood Transfusion.
Anaesth. 27, 446-455 (1966)

27. BUNN, H.F., M.H. MAY, W.F. KOCHOLATY and C.E. SHIELDS: Haemoglobin Function in Stored Blood.
J. Clin. Invest. 48, 311-321 (1969)

28. BUNN, H.F., B.J. RANSIL and A. CHAO: The Interaction between Erythrocyte Organic Phosphate, Magnesium Ion and Haemoglobin.
J. Biol. Chem. 246, No. 17, 5273-5279 (1971)

29. BUSCH, H. und B.v. EISENHART-ROTHE: Alte und neue Gefahren der Blutübertragung.
Münch. med. Wschr. 118, 713-718 (1976)

30. BUTTON, L.N.: The Value of 2,3-DPG Levels in Transfused Blood.
An. J. Med. Technol. 40, 5-8 (1974)

31. CHANUTIN, A. and R.R. CURNISH: Effect of Organic and Inorganic Phosphates on the Oxygen Equilibrium of Human Erythrocytes.
Arch. Biochem. Biophys 121, 96-102 (1967)

32. CHAPMANN, R.G., M.A. HENNESSLY, A.M. WALTERSDORPH, F.M. HUENNEKENS and B.W. GABRIO: Erythrocyte Metabolism. V. Levels of Glycolytic Enzymes and Regulation of Glycolysis.
J. Clin. Invest. 41, 1249-1256 (1962)

33. CHILLAR, R.K., P. SLOWSKY and J.F. DESFORGES: Red Cells 2,3-Diphosphoglycerate and Adenosintriphosphate in Patients with Shock.
Brit. J. of Haem. 21, 183-188 (1971)

34. COLLINS, J.A.: Acid-Base Status of Seriously Wounded Combat Casualities: Resuscitation with Stored Blood.
Ann. Surg. 173, 6-18 (1971)

35. COLLINS, J.A.: Problems Associated with the Massive Transfusion of Stored Blood.
Surgery 75, 274-295 (1974)

36. CRAWFORD, H. and P.L. MOLLISON: Reversal of Electrolyte Change in Stored Red Cells after Transfusion.
J. Physiol. 129, 639-647 (1955)

37. CZOK, R. und W. LAMPRECHT in H.U. Bergmeyer: Methoden der enzymatischen Analyse.
3. Aufl. Bd. II, Weinheim, Bergstraße: Verlag Chemie, 1491-1493 (1974)

38. DAWSON, R.B. and T.J. ELLIS: Hemoglobin Function of Blood Stored at 4°C in ACD and CPD with Adenin and Inosin.
Transf. 10, 113-120 (1970)

39. DAWSON, R.B., W.F. KOCHOLATY and J.L. GRAY: Hemoglobin Function and 2,3-DPG Levels of Blood Stored at 4°C in ACD and CPD, pH Effect.
Transf. 10, 299-304 (1970)

40. DAWSON, R.B., M.C. EDINGER and T.J. ELLIS: Hemoglobin Function in Stored Blood.
J. Lab. Clin. Med. 77, 46-53 (1971)

41. DUC, G. and K. ENGEL: Effect of 2,3 DPG Concentration on Haemoglobin Oxygen Affinity of Whole Blood.
Scan. J. Clin. Invest. 24, 405-412 (1969)

42. DUDZIAK, R., A. FOURNELL und O.A. PANTKE: Vergleich der Wirkung von Kaliumchlorid und K-Mg-Aspartat nach Anoxie in: Kalium-Magnesium-Aspartat. Kolloquium am 26. April 1969 in Düsseldorf. R. Dudziak, Schattauer Verlag, 51-54 (1969)

43. DUHM, J.: Zwei Komponenten der Wirkung von 2,3-Diphosphoglycerat auf die Sauerstoff-Affinität von Haemoglobin im menschlichen Erythrocyten.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 319, R 2 (1970)

44. DUHM, J., B. DEUTICKE und E. GERLACH: Abhängigkeit der 2,3-DPG-Synthese in Menschenerythrocyten von der ADP-Konzentration.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 306, 329-340 (1969)

45. DUHM, J., B. DEUTICKE and E. GERLACH: Complete Restoration of Oxygen Transport Function and 2,3 DPG Concentration in Stored Blood.
Transf. 11, 3, 147-151 (1971)

46. EATON, J.W., G.J. BREWER, J.S. SCHULTZ and C.F. SING: Variation in 2,3-Diphosphoglycerate and ATP Levels in Human Erythrocytes and Effects on Oxygen Transport.
New York: Plenum Press 21-38 (1970)

47. GANDRY, P.L., C. DUFFY and D. JOSEPH: The pH and Hydrogen Ion Content of Stored ACD Blood.
Anaesth. Intens. Care 2, 247-250 (1974)

48. GARBY, L., G. GERBER and C.-H. de VERDIER: Binding of 2,3-Diphosphoglycerate and Adenosine Triphosphate to Human Haemoglobin A.
Eur. J. Biochem. 10, 110-115 (1969)

49. GARBY, L. and C.-H. de VERDIER: Affinity of Human Haemoglobin A to 2,3-Diphosphoglycerate. Effect of Haemoglobin Concentration and of pH.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 5, 345-350 (1970)

50. GARNER, P.S. and T. ROSETT: The Influence of Mg^{2+}/adenine Nucleotide Ratios and Absolute Concentration of Mg^{2+}/adenine Nucleotide on the Observed Velocity of some Kinase Reactions.
FEBS Letters 34, No. 2, 243-247 (1973)

51. GERBER, G. und R. ELSNER: Über die regulatorische Rolle der Hexokinase in roten Blutzellen.
Folia Haemat. 89, Heft 4, 429-434 (1968)

52. GERBER, G., H. PREISSLER, R. ELSNER and S. RAPOPORT: A Kinetic Model of the Hexokinase of Human Erythrocytes and its Application to the Cell.
VII. Int. Symp. über Struktur und Funktion der Erythrocyten, Berlin, 33-38 (1973)

53. GERBER, G., H. BERGER, G.-R. JÄNIG, K. RUCKPAUL and S. RAPOPORT: Interactions among Adenosin-5'-triphosphate, 2,3-Diphosphoglycerate, Magnesium and Haemoglobin under Simulated Intracellular Conditions.
VII. Int. Symp. über Struktur und Funktion der Erythrocyten, Berlin, 275-282 (1973)

54. GIBSON, J.G., W.P. MURPHY, W.A. SCHEITLIN and S.B. REES: The Influence of Extracellular Factors Involved in the Collection of Blood in ACD on Maintenance of Red Cell Viability during Refrigerated Blood Storage.
Am. J. Clin. Path. 26, 855-862 (1956)

55. GOLDEN, G. and R. SHIELDS: The Maintenance of pH in Stored Blood.
J. Med. 2, 395-397 (1971)

56. GREEFF, K.: Kalium- und Digitalistoxizität aus: Kalium-Magnesium-Aspartat, Kolloquium am 26. April in Düsseldorf, R. Dudziak, Schattauer Verl., 92-99 (1969)

57. GREENWALD, J.: A New Type of Phosphoric Acid Compound Isolated from Blood, with Some Remarks on the Effect of Substitution on the Rotation of L-Glyceric Acid. J. Biol. Chem. 63, 339-349 (1925)

58. GULLBRING, B. and G. STRÖM: Changes in Oxygen-carrying Function of Human Hemoglobin during Storage in Cold Acid-Citrate-Dextrose Solution. Acta Med. Scand. 155, 413-430 (1956)

59. GUTMANN, I. und A.W. WAHLEFELD in H.U. Bergmeyer: Methoden der enzymatischen Analyse. 3. Aufl. Bd. II, Weinheim, Bergstraße: Verlag Chemie, 1510 (1974)

60. HARADIN, A.R., R.I. WEED and C.T. REED: Changes in Physical Properties of Stored Erythrocytes - Relationship to Survival in Vivo. Transf. 9, No. 5, 229-237 (1969)

61. HEISLER, N. und R. SCHORER: Eine graphische Darstellungsweise des Säure-Basen-Haushaltes zur quantitativen Therapie seiner Störungen. Anaesth. 19, 93-101 (1970)

62. HIRSCH-RAPOPORT, I., G. GERBER and S. RAPOPORT: The Time Course of Concentration Changes of Glycolytic Intermediates in Human Erythrocytes Induced by pH-Transition. VII. Int. Symp. über Struktur und Funktion der Erythrocyten, Berlin, 107-112 (1973)

63. HOWLAND, W.S., O. SCHWEIZER, C.P. BOYAN and A.C. DOTTO: Physiologic Alterations with Massive Blood Replacement. Surg. Gyn. and Obst. 101, 478-482 (1955)

64. HOWLAND, W.S., J.W. BELLVILLE, M.B. ZUCKER, P. BOYAN and E.E. CLIFFTON: Massive Blood Replacement. V. Failure to Observe Citrate Intoxication. Surg. Gyn. and Obst. 105, 529-540 (1957)

65. HOWLAND, W.S., O. SCHWEIZER and P. BOYAN: The Effect of Buffering on the Mortality of Massive Blood Replacement. Surg. Gyn. and Obst. 121, 777-782 (1965)

66. HUISMAN, T.H.J., E.M. BOYD, J. KITCHENS, S. MAYSON and W.L. SHEPEARD: Oxygen Equilibra and Biochemical Change of Whole Blood Stored in Different Preservation Media. Trnasf. 9, 180-190 (1969)

67. HURN, B.A.L.: Storage of Blood. M.D. Thesis, University of London (1964)

68. HURN, B.A.L.: Storage of Blood. London, New York: Academic Pr. (1968)

69. JACOBASCH, G.: Einfluß des Phosphats und des Magnesiums auf die Regulation der Glykolyse. Folia Haemat. 89, Heft 4, 376-390 (1967)

70. JACOBASCH, G.: Regulierung der Glykolyse roter Blutzellen im Magnesiummangel. Acta Biol. Med. Germ. 13, 683-692 (1964)

71. JOST, H.: Über die biologische Bedeutung des säurelöslichen Blutphosphors. Z. physiol. Chem. 165, 171 (1927)

72. JUNGER, H.: Bluttransfusion und Empfängerorganismus. Eine Stoffwechselstudie mit ACD-stabilisierten Vollblutkonserven und Serumkonserven. 1. Aufl. Stuttgart: Thieme (1974)

73. KARLSON, P.: Lehrbuch "Biochemie" 8. Aufl. Stuttgart: Thieme (1972)

74. KIM, B.K. and M.G. BALDINI: Glycolytic Intermediates and Adenine Nucleotides of Human Platelets, II. Effect of Short-Term Storage at 4°C. Transf. 12, No. 1, 1-8 (1972)

75. KONTOS, J.S., W.M. FISCHER und G. THEUS: Die Veränderung der Sauerstofftransportfunktion und des Säure-Basenatatus von unterschiedlich stabilisiertem Konservenblut. Klin. Wschr. 45, 1203-1208 (1967)

76. KOZINETS, G., K. BARB, F. KAIL and F. ANTONI: The Effect of Storing Time on the Cellular Composition and Mitotic Activity of the Peripheral Blood Cells. Bibl. Haemat. 29, Part 3, 731-733 (1968)

77. LABORIT, H., R. MOYNIER, R. COIRAULT, J. THIEBAULT, G. GUIOT, B. WEBER, J. JOUANY, P. NIAUSSAT et O. BURON: La place de certains sals de l'accide d,1-Aspartique dans les mechanismes de conservation de l'activité réactionelle à l'environment. La Presse Med. 66, 1307-1309 (1958)

78. LENFANT, C., J. TORRANCE, E. ENGLISH, C.A. FINCH, C. REYNAFARJE, J. RAMOS and J. FAURA: Effect of Altitude on Oxygen Binding by Haemoglobin and on Organic Phosphate Levels.
J. Clin. Invest. 47, 2652-2656 (1968)

79. LEONARD, H.A.: Human Pyruvate Kinases. Role of the Divalent Cation in the Catalytic Mechanism of the Red Cell Enzyme.
Biochem. 11, 4407-4414 (1972)

80. LITWIN, M.S., L.L. SMITH and F.D. MOORE: Metabolic Alcalosis Following Massive Transfusion.
Surg. 45, 805-813 (1959)

81. LÖHR, G.W., H.D. WALLER, O. KARGES, B. SCHLEGEL und A.A. MÜLLER: Zur Biochemie der Alterung menschlicher Erythrocyten.
Klin. Wschr. 36, 1000-1013 (1958)

82. LÖHR, G.W. und H.D. WALLER: Zellstoffwechsel und Zellalterung.
Klin. Wschr. 37, 833-839 (1959)

83. LOWRY, O.H., J.V. PASSONNEAU, F.X. HASSELBERGER and D.W. SCHULZ: Effect on Ischemia on Known Substrates and Cofactors of the Glycolytic Pathway in Brain.
J. Biol. Chem. 239, 18 (1964)

84. MAIZELS, M.: Preservation of Organic Phosphorus Compounds in Stored Blood by Glucose.
The Lancet 7, 722-723 (1941)

85. MATTHES, M., N. KLEINE und H. ENGBRING: Untersuchungen über Schädigungen von Blutkonserven durch Veränderungen der Temperatur während der Lagerung und des Transportes von Blutkonserven.
Med. Welt 10, 490-494 (1964)

86. MILLER, R.D.: The Oxygen Dissoziation Curve and Multiple Transfusions of ACD-Blood.
Clin. Anesth. 9, 43-52 (1972)

87. MINAKAMI, S., H. OHYAMA and H. YOSIKAWA: Changes of Glycolytic Intermediates of Erythrocytes during Storage in Acid Citrate Dextrose Medium.
Folia Haemat. 91, 115 (1969)

88. MINAKAMI, S., A. TOMODA and S. TSUDA: Acceleration of Red Cell Glycolysis by Citrate due to the Elevation of Intracellular pH.
VII. Int. Symp. über Struktur und Funktion der Erythrocyten, Berlin, 53-55 (1973)

89. MINAKAMI, S., S. TSUDA and A. TOMODA: Intracellular pH of Stored Red Cells.
VII. Int. Symp. über Struktur und Funktion der Erythrocyten, Berlin, 473-477 (1973)

90. MOLLISON, P.L. and M.A. ROBINSON: Observations on the Effects of Purine Nucleosides on Red-Cell Preservation.
Br. J. Haemat. 5, 331-336 (1959)

91. MÜNCHEN, I.: Über die Bedeutung von Kalium-Magnesium-Aspartat zur Behandlung von postoperativen Stoffwechselentgleisungen.
Kalium-Magnesium-Aspartat, Kolloquium am 26. April 1969 in Düsseldorf, R. Dudziak, Schattauer Verl.: 33-44 (1969)

92. NAKAHARA, M., S. YAMADADA, Y. SAKAHASHI, T. TOKITA und T. YOSHIHARA: Die Effekte von Kalium-Magnesium-Asparaginat auf die zelluläre Erschöpfung der Skelettmuskulatur und ihr Mechanismus.
Arz. Forsch. 14, 1191-1198 (1964)

93. NAKAO, M., T. NAKAO, M. TATIBANA, H. YOSHIKAWA and T. ABE: Effect of Inosine and Adenine on Adenosin Triphosphate Regeneration and Shape Transformation in Long-stored Erythrocytes.
Biochem. Biophys. Acta 32, 564-566 (1959)

94. OMAN-MC DANAL, J.T., G.T. SMITH, G.T. LUCHIRO, S. SIMA and J.J. MC NAMARA: Oxygen Consumption Changes with Stored Blood Infusions.
Ann. Surg. 182, 104-107 (1975)

95. PRANKERD, T.A.J. and K.I. ALTMANN: A Study of the Metabolism of Phosphorus in Mammalian Red Cells.
Biochem. J. 58, 622 (1954)

96. PROCTER, H.J., J.C. PARKER and G. JOHNSON: Alterations in Erythrocyte 2,3-Diphosphoglycerate in Postoperative Patients.
Ann. Surg. 173, 357-362 (1971)

97. RAPOPORT, S.: Über Phosphoglycerinsäure als Transportsubstanz des Blutphosphors und ihr Verhalten bei experimenteller Chloridazidose.
Biochem. Z. 289, 411-416 (1937)

98. RAPOPORT, S.: Dimensional, Osmotic and Chemical Change of Erythrocytes in Stored Blood I-III.
J. Clin. Invest. 26, 591-628 (1947)

99. RAPOPORT, S.: Inwieweit verläuft die Glykolyse im Säugetiererythrocyten über 2,3-Diphosphoglycerinsäure? Über eine Variante des glykolytischen Cyclus auf dem Niveau der Phosphoglycerinsäure.
Biochem. Z. 326, 231 (1955)

100. RAPOPORT, S.: Red Cell Metabolism: Regulation of Metabolism in Red Cells.
Proc. 11th Congr. Int. Soc. Blood Transf., Sydney 1966.
Bibl. Haemat. 29, Part 1, 133-145 (1966)

101. RAPOPORT, S.: Regulation of Concentration of DPG and ATP in Red Blood Cells.
Foersvarmedicin 5, 168-172 (1969)

102. RAPOPORT, S. and G.M. GUEST: Distribution of Acid-soluble Phosphorus in the Blood Cells of Various Vertebrates.
J. Biol. Chem. 138, 269 (1941)

103. RIORDAN, O.J.P.: Scientific Advances in Transfusion.
J. Irish Med. Ass. 66, 27-36 (1973)

104. RITTMEYER, P. und H. NIEMANN: Zur Problematik der Elektrolyttherapie bei schweren Verbrennungen aus:
Kalium-Magnesium-Aspartat, Kolloquium am 26. April 1969 in Düsseldorf, R. Dudziak, Schattauer Verl., 109-116 (1969)

105. ROSA, R., J. GAILLARDON and J. ROSA: Diphosphoglycerate Mutase and 2,3-Diphosphoglycerate Phosphatase Activities of Red Cells: Comparative Electrophoretic Study.
VII. Int. Symp. über Struktur und Funktion der Erythrocyten, Berlin, 57-59 (1973)

106. ROSE, Z.B. and J. LIEBOWITZ: 2,3-Diphosphoglycerate Phosphatase from Human Erythrocytes.
J. Biol. Chem. 245, No. 12, 3232-3241 (1970)

107. RUHSTRAT, K., M. MARCSEK und P. BIERSTEDT: Über die Wirkung von chelatbildenden Kalium-Magnesium-DL-Asparaginaten auf Thrombozytenfunktion und Blutgerinnung.
Arz. Forsch. 19, 1566-1569 (1966)

108. SCHWEIZER, O. and W.S. HOWLAND: The Effect of Citrated Bank Blood on Acid-Base Balance.
Surg. Gyn. and Obst. 114, 90-96 (1962)

109. SCHWEIZER, O. and W.S. HOWLAND: Significance of Lactate and Pyruvate according to Volume of Blood Transfusion of Man.
Ann. of Surg. 162, 1017-1027 (1965)

110. SEBENING, F., E. STRUCK und B. REYMANN: Kalium-Substitution durch Kalium-Lactat oder -Asparaginat bei Operationen mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine.
Arz. Forsch. 18, 347-350 (1968)

111. SHAFER, A.W. and G.R. BARTLETT: Phosphorylated Carbohydrate Intermediates of the Human Erythrocyte during Storage in Acid Citrate Dextrose. I. Effect of the Addition of Inosine at the Beginning of Storage.
J. Clin. Invest. 40, 1178-1184 (1961)

112. SHAFER, W., L.L. TAGUE, M.H. WELCH and C.A. GUENTER: 2,3-Diphosphoglycerate in Red Cells Stored in Acid-Citrate-Dextrose and Citrate-Phosphate-Dextrose: Implications Regarding Delivery of Oxygen.
J. Lab. Clin. Med. 77, 430-437 (1971)

113. SOMMERKAMP, H.: Untersuchungen an Blutkonserven: Blutgase und Elektrolyte.
Klin. Wschr. 6, 298-303 (1962)

114. SOMMERKAMP, H.: Veränderungen des Säure-Basen-Haushaltes im Schock.
Zimmermann-Staib: Schock, Stoffwechselveränderungen und Therapie, Stuttgart: Schattauer Verl., 207-214 (1970)

115. STRUCK, E. und F. SEBENING: Störungen des Kalium-Natrium-Stoffwechsels durch extrakorporale Zirkulation.
Kalium-Magnesium-Aspartat, Kolloquium am 26. April 1969 in Düsseldorf, R. Dudziak, Schattauer Verl., 77-89 (1969)

116. STRAUSS, D., V. STIGGE, L. GÜLKE, H. ROIGAS and H.J. RADERECHT: The Influence of pH Variations and Additives on the 2,3-DPG Level in Stored Erythrocytes.
VII. Int. Symp. über Struktur und Funktion der Erythrocyten, Berlin, 483-486 (1973)

117. STRUMIA, M.M., P.V. STRUMIA and A.J. EUSERT: The Preservation of Blood for Transfusion.
VII. Effect of Adenine and Inosine on the Adenosine Triphosphate and Viability of Red Cells when Added to Blood Stored from Zero to Seventy Days at 1°C.
J. Lab. Clin. Med. 75, 244-249 (1969)

118. STRUMIA, M.M. and P.V. STRUMIA: Conditions Affecting the Maintenance of Adenosine Triphosphate, 2,3-Diphosphoglycerate and Oxygen Dissociation by Addition of Adenine and Inosine to Blood Stored at 1°C.
Transf. 12, 68-74 (1972)

119. SUGERMAN, H.J., D.T. DAVIDSON, S. VIBUL, M. DELIVORIA-PAPADOPOULOS, L.D. MILLER and F.A. OSKI: The Basis of Defective Oxygen Delivery from Stored Blood. Surg. Gyn. and Obst., Oktober 1970, 733-741 (1970)

120. THORN, G.W., R.D. ADAMS, E. BRAUNWALD, K.J. ISSELBACHER and R.G. PETERSDORF: Harrison's Principles of Internal Medicine. 8th Edition, Mc Graw-Hill Book Company (1977)

121. VALERI, C.R.: The Physiological Role of Red Cell 2,3 DPG in Oxygen Transport. VII. Int. Symp. über Struktur und Funktion der Erythrocyten, Berlin, 297-305 (1973)

122. VALERI, C.R. and N.L. FORTIER: Red Cell-Mass Deficit and Erythrocyte 2,3 DPG Levels. Foersvarsmedicin 5, 212-218 (1969)

123. VALERI, C.R. and N.M. HIRSCH: Restoration in Vivo of Erythrocyte Adenosintriphosphate, 2,3-Diphosphoglycerate, Potassium Ion and Sodium Concentrations Following the Transfusion of Acid-Citrate-Dextrose Stored Human Red Blood Cells. J. Lab. Clin. Med. 73, 722-733 (1969)

124. VALTIS, D.J. and A.C. KENNEDY: Defective Gas-Transport Function of Stored Red Blood Cells. The Lancet 16, 119-125 (1954)

125. VERDIER, C.-H. de, C. HÖGMAN, L. GARBY and J. KILLANDER: Storage of Human Red Blood Cells. Acta Physiol. Scand. 60, 141-149 (1964)

126. VERDIER, C.-H. de, L. GARBY, C. HÖGMAN and O. ÄKERBLOM: Maintenance of a Normal Oxygen Transport Function of Stored Blood Cells. I. Theoretical Aspects. Foersvarsmedicin 5, 244-246 (1969)

127. VERDIER, C.-H. de and L. GARBY: Some Considerations on Factors Regulating the 2,3-Diphosphoglycerate Concentration in Erythrocytes. VI. Int. Symp. über Struktur und Funktion der Erythrocyten, Berlin, 343-346 (1970)

128. VERSMOLD, H., B. BRAUSER und K. RIEGEL: 2,3-Diphosphoglycerat und Sauerstoffversorgung der Gewebe: Spectrophotometrische Registrierung der Cytochrom-a-Oxydation im intakten Organ als Indikator verbesserter intracellulärer Oxydation. Klin. Wschr. 51, 777 (1973)

129. WEIL, M.H. und A.A. AFIFI: Experimentelle und klinische Untersuchungen über Lactat und Pyruvat als Indikatoren für den Schweregrad des akuten Kreislaufversagens. Schock, Stoffwechselveränderungen und Therapie, W.E. Zimmermann und J. Staib, Stuttgart: Schattauer Verl. (1970)

130. WAZEWSKA-CZYZEWSKA, M. and M. GUMINSKA: The Influence of Magnesium Ion on Pyruvate Kinase-Deficient Red Blood Cells. Folia Haemat. 102, 576-583 (1975)

131. WILLENEGGER, H.: Historisches und Grundsätzliches zur Frage des idealen Stabilisators. Bibl. Haemat. 11, 4-15 (1960)

132. WOODSON, R.D., J.D. TORRANCE, S.D. SHAPPELL and C. LENFANT: The Effect of Cardiac Disease on Hemoglobin-Oxygen Binding. J. Clin. Invest. 49, 1349 (1970)

133. YOSHIKAWA, H.: Shape Transformation of Erythrocyte Ghosts on Addition of Adenosintriphosphate to the Medium. J. Ciochem. 47, 694-695 (1960)

134. YOSHIKAWA, H. and S. MINAKAMI: Regulation of Glycolysis in Human Red Cells. Folia Haemat. 89, 357-373 (1968)

Lebenslauf

Am 5. Juli 1953 wurde ich, Karin Schmid, als Tochter des Diplom-Kaufmanns Dr. oec. Erwin Schmid und dessen Ehefrau Edith in Stuttgart geboren.

Von 1960 bis 1964 besuchte ich die Volksschule in Bad Münder und in Kirchheim/Teck, von 1964 bis 1972 das Ludwig-Uhland-Gymnasium in Kirchheim/Teck. Das Reifezeugnis erhielt ich am 12. Juni 1972.

Ab dem Wintersemester 72/73 studierte ich Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität in Gießen; am 27. August 1974 legte ich dort die Ärztliche Vorprüfung ab. Ab dem Sommersemester 75 wechselte ich an die Eberhard-Karls-Universität Tübingen. Den 1. Teil der Ärztlichen Prüfung bestand ich am 29. August 1975, den 2. Teil der Ärztlichen Prüfung am 26. August 1977. Den schriftlichen Teil des 3. Abschnittes der Ärztlichen Prüfung legte ich am 10. Oktober 1978 in Tübingen und den mündlichen Teil des 3. Abschnittes der Ärztlichen Prüfung am 18. Oktober 1978 in Stuttgart ab.

Das Krankenpflegepraktikum leistete ich am Kreiskrankenhaus in Kirchheim/Teck ab, die Famulatur am Staatlichen Gesundheitsamt Esslingen, Außenstelle Nürtingen. Das Praktische Jahr absolvierte ich am Katharinenhospital Stuttgart und an der Städtischen Frauenklinik Stuttgart.

Druck und Gesamtherstellung:

Bölk & Schulz · Kopier- und Drucktechnik
Bismarckstr. 92
7400 Tübingen · Tel. 07071/32321